

**PULSATILE
GONADOTROPIN - RELEASING HORMON - THERAPIE
DES MÄNNLICHEN HYPOGONADOTROPEN
HYPOGONADISMUS**

GERHARD MEHLTRETTER

1986

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK INNENSTADT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND: Professor Dr. E. BUCHBORN

Pulsatile Gonadotropin - Releasing Hormon - Therapie
des männlichen hypogonadotropen Hypogonadismus

DISSERTATION
ZUM ERWERB DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN
AN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

vorgelegt von
Gerhard Mehlretter
aus Freising

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter :	Prof. Dr. K. v. Werder
Mitberichterstatter :	Prof. Dr. E. Buchborn Prof. Dr. O. Braun-Falco
Dekan :	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung :	08.01.1987

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Gonadotropin-Releasing Hormon (Gn-RH)	1
1.1.1. Struktur	1
1.1.2. Sekretion von Gn-RH	1
1.1.3. Einfluß von Gn-RH auf die Gonadotropinsekretion	2
1.1.4. Physiologische Einleitung der Pubertät durch Gn-RH	4
1.2. Prolaktinsekretion und pubertäre Entwicklung	5
1.3. Pathophysiologie des Hypogonadismus	6
1.3.1. Einteilung des Hypogonadismus	6
1.3.2. Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH)	6
1.3.3. Pubertas tarda	7
1.4. Problemstellung	8
1.5. Zielsetzung dieser Arbeit	10
2. METHODIK	11
2.1. Der Zyklomat - eine Pumpe zur pulsatilen Applikation von Gn-RH	11
2.2. Durchführung und Kontrolle der Therapie	13
2.3. Hormonbestimmungen	14
2.3.1. Allgemeines zu den verwendeten Radioimmunoassays	14
2.3.2. LH-RIA	14
2.3.3. FSH-RIA	15
2.3.4. PRL-RIA	15
2.3.5. Testosteron-RIA	16
2.4. Darstellung der Ergebnisse	16

3.	PATIENTEN - VORBEFUNDE UND DIAGNOSEN	18
3.1.	Vorbefunde	18
3.1.1.	Alter, Größe und Gewicht	18
3.1.2.	Anamnese	18
3.1.3.	Klinisches Bild	18
3.1.4.	Kerngeschlecht	19
3.1.5.	Radiologische Diagnostik	20
3.1.6.	Endokrinologische Untersuchungen	20
3.1.6.1.	Cortisol	20
3.1.6.2.	Wachstumshormon (hGH)	20
3.1.6.3.	Schilddrüsenfunktion	20
3.1.6.4.	Prolaktin (PRL)	22
3.1.6.5.	Gonadotropine	22
3.1.6.6.	Testosteron	22
3.1.6.7.	Östradiol	22
3.2.	Zusammenfassung der Vorbefunde und Diagnosen	23
4.	ERGEBNISSE	25
4.1.	Patienten mit Kallmann-Syndrom	25
4.1.1.	Patient GS	25
4.1.2.	Patient DA	28
4.2.	Patienten mit idiopathischem hypogonadotropem Hypogonadismus	32
4.2.1.	Patient WH	32
4.2.2.	Patient KC	35
4.2.3.	Patient GV	40
4.2.4.	Patient NB	44
4.3.	Patienten mit Pubertas tarda oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung	48
4.3.1.	Patient FW	48
4.3.2.	Patient KA	52
4.3.3.	Patient BW	54
4.4.	Therapie und Untersuchungsergebnisse nach Beendigung der pulsatilen Gn-RH-Behandlung	58
4.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse	58

5.	DISKUSSION	62
5.1.	Allgemeines zur pulsatilen Gn-RH-Therapie	62
5.2.	Frequenz der Gn-RH-Pulse	62
5.3.	Gn-RH-Pulsdosis	63
5.4.	Gn-RH-Resorptionsstörung	64
5.5.	Funktionsstörung der Hypophyse	65
5.6.	Testikuläre Funktionsstörungen	66
5.7.	Alternativen zur Gn-RH-Therapie	66
5.8.	Therapie von Patienten mit Pubertas tarda oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung	68
5.9.	Prolaktinsekretion unter Gn-RH-Therapie	69
6.	ZUSAMMENFASSUNG	72

LITERATURVERZEICHNIS	75
----------------------	----

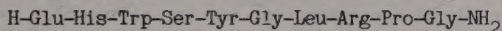
1. EINLEITUNG

1.1. Gonadotropin-Releasing Hormon (Gn-RH)

1.1.1. Struktur

Im Jahr 1971 gelang Schally et al. erstmals die Isolierung und Strukturaufklärung des Gonadotropin-Releasing Hormons (Gn-RH) (97). Kurz darauf wurde Gn-RH von Matsuo et al. synthetisiert (64) und seine stimulierende Wirkung auf die LH- und FSH-Sekretion gezeigt (98). Für beide Gonadotropine scheint nur ein einziges Releasing Hormon zu existieren (115), weshalb anstelle der früher üblichen Bezeichnung Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon (LH-RH) der Begriff Gonadotropin-Releasing Hormon (Gn-RH) verwendet wird.

Gn-RH ist ein Dekapeptid mit folgender Aminosäuresequenz:



Mittlerweile wurden durch Substitution einzelner Aminosäuren zahlreiche Antagonisten und Analoga dieses Releasing Hormons hergestellt. Beispielsweise liefert der Ersatz des Glycins in Position 6 durch eine D-Aminosäure und des terminalen Glycins durch Äthylamid Analoga, die ca. 100-fach potenter sind als natürliches Gn-RH (87, 101).

1.1.2. Sekretion von Gn-RH

Gn-RH wird in zahlreichen Geweben, wie Hypothalamus, Testis, Plazenta und Brustdrüsen, gebildet und sezerniert (42, 49, 95). Als Ort der hypothalamischen Gn-RH-Sekretion konnte beim Rhesusaffen der im mediobasalen Hypothalamus gelegene Nucleus arcuatus identifiziert werden. Bei selektiver Zerstörung dieses Kerns kommt die Gn-RH-Freisetzung zum Erliegen (76). Bedeutung und Funktion des extrahypothalamisch gebildeten Gn-RH sind noch unbekannt.

Die Gn-RH-Synthese in den verschiedenen Geweben ist das Produkt eines einzigen Gens. Dieses Gen kodiert ein Gn-RH-Präkursor-

Protein, das aus einer Signalsequenz von 23 Aminosäuren, dem Gn-RH-Deka-peptid, einem der enzymatischen Spaltung dienenden Tripeptid und dem abschließenden, aus 56 Aminosäuren bestehenden Gn-RH assoziierten Peptid (GAP) besteht. GAP stimuliert die Gonadotropinsekretion, hierbei FSH stärker als LH, und inhibiert die Prolaktin-freisetzung (74).

Die Gn-RH-Sekretion aus dem Hypothalamus wird durch übergeordnete Hirnstrukturen beeinflusst. Welche Rolle dabei einzelnen Transmittersubstanzen, wie Katecholaminen und endogenen Opiaten, zukommt, ist unbekannt. Zudem haben diese Neurotransmitter offenbar regulierende Funktion auf hypophysärer Ebene (6, 40, 44, 72, 78, 110). Weiterhin wird die Gn-RH-Sekretion durch gonadale Steroidhormone beeinflusst (37, 64, 91), was durch den Nachweis von Östradiol-, Progesteron- und Testosteronrezeptoren im Hypothalamus bestätigt wird (64, 87, 94).

Die Gn-RH-Freisetzung erfolgt pulsatil, d.h. auf die Basalsekretion pfließen sich in bestimmten Zeitabständen Konzentrationsgipfel auf. Messungen der Gn-RH-Konzentration im Portalvenenblut von Rhesusaffen ergaben ein Spiking in Zeitintervallen von 60 bis 180 Minuten (21). Die maximalen Konzentrationen im Portalvenenblut liegen um 800 pg/ml (21). Nach Schätzungen von Corley et al., die auf Veränderungen der LH-Konzentration nach exogener Stimulation mit verschiedenen Gn-RH-Dosen bei gleichzeitiger Bestimmung der Gn-RH-Plasmaspiegel beruhten, schwankt die Gn-RH-Konzentration im Portalvenenblut des Menschen zwischen 30 und 300 pg/ml (28).

Im peripheren Kreislauf beträgt die Gn-RH-Konzentration ca. 2 pg/ml (34, 109). Die Angaben über die mittlere biologische Halbwertszeit schwanken zwischen 2.4 und 7.8 min (7, 36, 48).

1.1.3. Einfluß von Gn-RH auf die Gonadotropinsekretion

Gn-RH bindet an die gonadotropen Rezeptoren der Hypophyse. Es bewirkt über einen Ca^{2+} -abhängigen Mechanismus, der anscheinend unabhängig von c-AMP- und c-GMP-Produktion ist, gesteigerte Synthese und Sekretion von LH und FSH (26, 27, 71).

Als Folge der Gn-RH-Sekretion erfolgt auch die Freisetzung der Gonadotropine pulsatil (24). Die Intervalldauer der LH-Peaks ist individuell verschieden und beträgt bei gesunden Männern

durchschnittlich 97 min (SD: 10 min) (90). Auch bei einem Individuum sind die Pulsabstände nicht konstant. Gelegentlich treten zwischen zwei Spikes längere Pausen auf (70). Nach neueren Untersuchungen mit Blutentnahmen in einminütigen Abständen treten zwischen den oben beschriebenen LH-Spikes mehrere Konzentrationsanstiege mit kleinerer Amplitude auf, deren Bedeutung noch unklar ist (111). Allerdings ist bei Angaben über die LH-Pulsfrequenz zu beachten, daß die jeweiligen Ergebnisse von der zur Pulsanalytik verwendeten Methode und vom Abstand der einzelnen Blutentnahmen abhängig sind (69, 111). Der LH-Anstieg bei einem Peak beträgt bei erwachsenen Männern durchschnittlich 68 % (SD: 12 %) (90).

FSH ist durch Gn-RH schwächer stimulierbar als LH (60, 81). Die FSH-Pulsamplituden sind, wenn überhaupt vorhanden, klein und verlaufen nicht immer synchron mit den LH-Spikes (54, 91, 116). Als mögliche Ursachen dafür sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten und Regulationsmechanismen von LH und FSH anzusehen.

Die Bedeutung der pulsatilen Gn-RH-Sekretion zeigen Experimente, die Knobil an weiblichen Rhesusaffen durchführte (52): Nach Zerstörung des Nucleus arcuatus kam es zum Abfall der Gonadotropinspiegel und zum Verschwinden der LH-Pulsatilität. Nur durch genaue Imitation der physiologischen Gn-RH-Sekretion, d.h. durch exogene, pulsatile Gn-RH-Applikation ($6 \mu\text{g Gn-RH}/60'$) über einen Venenverweilkatheter, ließ sich wieder eine normale Gonadotropinssekretion herstellen. Es gelang auf diese Weise, bei allen Affen Menstruationszyklen zu induzieren, die nicht von normalen Zyklen mit endogener Gn-RH-Sekretion zu unterscheiden waren.

Gn-RH scheint demzufolge vor allem eine permissive Rolle zu haben. Allerdings sprechen einige Befunde zusätzlich für eine regulierende Funktion von Gn-RH. So führt gesteigerte Gn-RH-Sekretion zu vermehrter LH-Freisetzung, d.h. LH-Pulse mit höherer Amplitude (28). Während des LH-Midcycle-Peaks finden sich im peripheren Blut erhöhte Gn-RH-Konzentrationen (34, 104). Neben der Menge des freigesetzten Gn-RH spielt möglicherweise auch die Pulsfrequenz eine regulierende Rolle. So erfolgt die LH-Sekretion während des Menstruationszyklus der Frau in der Follikelphase mit einer höheren Frequenz als in der Lutealphase (116).

Eine Gn-RH-Dauerinfusion (z.B. $60 \mu\text{g}$ je Stunde) führt hingegen nicht zur Wiederherstellung einer normalen Gonadotropinsekretion (9). Vielmehr bewirkt, wie in Tierexperimenten (9, 15, 85) und

durch Untersuchungen an Normalpersonen (11, 60, 102) gezeigt werden konnte, eine Infusion oder die tägliche Gabe einer großen Dosis von Gn-RH oder eines seiner Analoga langfristig eine Desensitisierung der Hypophyse, d.h. ein Absinken der Gonadotropinspiegel. Deshalb wurde die Verwendbarkeit von Gn-RH-Analoga als Kontrazeptiva untersucht (12). Ursache dieser Down-Regulation ist offenbar eine Abnahme der Gn-RH-Rezeptoren an der Hypophyse, die durch längeres Einwirken sehr hoher Gn-RH-Mengen auf die Hypophyse bewirkt wird (25, 59, 85).

1.1.4. Physiologische Einleitung der Pubertät durch Gn-RH

Vor Beginn der Pubertät finden sich niedrige Gonadotropinspiegel, die jedoch bereits Peaks mit kleiner Amplitude und niedriger Frequenz aufweisen (45). Die Gonadotropinsekretion läßt sich durch Gn-RH bereits schwach stimulieren, wobei FSH im Unterschied zum Erwachsenen relativ stärker anspricht (46, 85). Die Testosteronspiegel liegen präpubertär unter 40 ng/dl (93). Bemerkenswert ist, daß die Gonadotropin- und nachfolgend die Testosteronsekretion während der ersten drei Lebensmonate des männlichen Säuglings zunimmt (Testosteronanstieg auf ca. 250 ng/dl), um dann bis etwa zum sechsten Monat auf präpubertäre Werte abzusinken (38). Ursache und Bedeutung dieser kurzzeitigen Mehrsekretion sind noch unklar.

Mit etwa 10 bis 12 Jahren beginnt ein schlafabhängiges, typisches LH-Spiking als Ausdruck gesteigerter Gn-RH-Freisetzung (28). Dabei treten zunächst nur nachts ein einzelner oder wenige LH-Peaks mit hoher Amplitude auf. Ebenso steigen während des Schlafs die FSH-Spiegel an. Testosteron erreicht, durch LH stimuliert, gegen sechs Uhr morgens einen Konzentrationsgipfel (5, 17).

Im Verlauf der Pubertät entwickelt sich auch tagsüber, d.h. schlafunabhängig, eine pulsatile LH-Sekretion, womit auch ein Anstieg der LH-Basalspiegel verbunden ist. Auch die Testosteronsekretion nimmt kontinuierlich zu und erreicht etwa im 16. Lebensjahr das Niveau des Erwachsenen (durchschnittlich 650 ng/dl) (2, 53). Infolge Verschiebung der Hemmschwelle kommt es trotz steigender Testosteronspiegel nicht zur Abnahme der LH-Freisetzung. Beim Erwachsenen findet sich keine schlafabhängige LH-Sekretion mehr (54).

Wie schon erwähnt, nimmt während der pubertären Entwicklung die Stimulierbarkeit von LH durch exogenes Gn-RH kontinuierlich zu, während der FSH-Anstieg nach Gn-RH-Applikation nahezu unverändert bleibt (46, 48, 85). Außerdem steigt die Ansprechbarkeit der Leydig-Zellen auf LH bzw. HCG (38).

Knobil konnte im Tierexperiment zeigen, daß durch exogene, pulsatile Gn-RH-Applikation die Pubertät eingeleitet werden kann. Fünf weiblichen, prämenarchen Rhesusaffen wurden alle 60 Minuten 6 μg Gn-RH intravenös verabreicht. Bei allen Versuchstieren konnten auf diese Weise ovulatorische Menstruationszyklen induziert werden. Nach Absetzen der Gn-RH-Zufuhr regredierten die Affen auf ihren prämenarchen Zustand (52).

Die Ursache für das Einsetzen pulsativer Gn-RH-Sekretion zu Beginn der Pubertät ist noch unbekannt. Sicher ist, daß es zur Verschiebung des präpubertär bestehenden Gleichgewichts zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Testis kommt. Die negative-feedback-Hemmung von Hypothalamus und Hypophyse durch gonadale Steroide nimmt ab. Eine Hypothese geht davon aus, daß es durch körperliche Entwicklung und unter dem Einfluß gonadaler Steroide zu Wachstum und Ausreifung von Neuronen im Bereich des Nucleus arcuatus kommt, was eine vermehrte Ausschüttung von Gn-RH zur Folge hat (62, 86). Weiterhin wird die Bedeutung adrenaler Steroide (16, 55) und von Melantonin aus der Epiphyse (105) für die Auslösung der Pubertät diskutiert. Unklar ist auch, welche Rolle in diesem Zusammenhang zentralen Transmittersubstanzen zukommt.

1.2. Prolaktinsekretion und pubertäre Entwicklung

Die Prolaktinspiegel während des ersten Lebensjahrs sind, wohl bedingt durch die ansteigenden Steroidhormone (s. 1.1.3.), relativ hoch (ca. 250 $\mu\text{E}/\text{ml}$). In der Kindheit beträgt die mittlere Prolaktinkonzentration etwa 100 $\mu\text{E}/\text{ml}$ (39).

Nach Guyda und Friesen nimmt die PRL-Sekretion während der Pubertät nur geringfügig zu und liegt beim erwachsenen Mann bei ca. 125 $\mu\text{E}/\text{ml}$, wohingegen gemäß anderen Autoren ein Bereich von 120 bis 250 $\mu\text{E}/\text{ml}$ für Männer als normal angesehen werden muß (39, 60, 84, 114). Offenbar findet also im Verlauf der pubertären Entwicklung ein Anstieg der Prolaktinfreisetzung statt, über dessen Ausmaß

allerdings keine einheitlichen Angaben vorliegen. Als obere Grenze der normalen Prolaktinsekretion gelten 500 $\mu\text{E/ml}$.

Auch die PRL-Freisetzung erfolgt schlafabhängig, wobei eine Mehrsekretion in den non-rem-Phasen auftritt. Im Gegensatz zur LH-Sekretion verschwindet diese Schlafabhängigkeit nicht im Verlauf der Pubertät. Die Prolaktinspiegel zeigen im Tagesablauf pulsähnliche Anstiege, die jedoch unregelmäßig auftreten. Während des Schlafs finden sich diese Sekretionsspitze gehäuft und mit größerer Amplitude im Vergleich zum Wachzustand (96).

1.3. Pathophysiologie des Hypogonadismus

1.3.1. Einteilung des Hypogonadismus

"Unter Hypogonadismus wird eine Störung der endokrinen und/oder exokrinen Hodenfunktion verstanden (73)"

Zwei Formen des Hypogonadismus werden unterschieden:

1. Primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus: Ursache ist eine Funktionsstörung oder Mißbildung der Hoden (z.B. angeboren bei Klinefelter-Syndrom, Germinalzellaplasie oder erworben nach Trauma, Orchitis etc.). Die Gonadotropine sind reaktiv erhöht.

2. Sekundärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus: Es liegt eine Störung der Hypophysen- und/oder Hypothalamusfunktion vor. Auch hier ist zwischen hereditären, idiopathischen und durch Tumor, Trauma, Entzündung etc. verursachten Krankheitsbildern zu unterscheiden.

1.3.2. Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH)

Beim idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus (isolierter Gonadotropinmangel, hypogonadotroper Eunuchoidismus) findet sich ein isolierter Gonadotropinmangel, d.h. die anderen endokrinen Funktionen des Hypothalamus und der Hypophyse sind im allgemeinen unauffällig (93, 114).

Als Ursache der Erkrankung wird eine Störung der Gn-RH-Sekretion angesehen. Deshalb wird oftmals auch der Begriff idiopathischer hypothalamischer Hypogonadismus gebraucht. Daneben scheint aber auch in manchen Fällen zusätzlich eine Fehlfunktion von Hypophyse oder Testis vorzuliegen, was neben der unterschiedlich starken Ausprägung des Gn-RH-Mangels zur Heterogenität dieses Krankheitsbildes beiträgt (3, 10, 18, 89). Die Störungen der Hypophysen- oder Testisfunktion sind möglicherweise als Folge der mangelhaften Gn-RH-Freisetzung aufzufassen.

Beim Kallmann-Syndrom tritt ein IHH in Verbindung mit Hypo- oder Anosmie auf. Gelegentlich findet sich eine Störung der Gn-RH-Sekretion kombiniert mit Taubheit oder Spaltbildungen von Lippe, Gaumen und Kiefer (3). Außerdem tritt ein IHH im Rahmen von komplexen genetischen Syndromen auf, wie z.B. Laurence-Moon-Biedl- oder Prader-Labhard-Willi-Syndrom (83).

Sonderfälle sind Patienten mit isoliertem LH- oder FSH-Mangel. Die Ursachen dieser Störungen sind noch unbekannt (35, 79).

Bei erworbenen Schädigungen des Hypothalamus ist in der Regel die Sekretion mehrerer Hormone beeinträchtigt. Ebenso ist auch ein hypophysär bedingter Hypogonadismus meist mit Störungen bzw. Fehlen der hGH-, ACTH- und TSH-Sekretion verbunden. Eine alleinige Mindersekretion der Gonadotropine mit ihren klinischen Auswirkungen ist meist nur das erste Zeichen einer sich entwickelnden Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Bleibender isolierter Gonadotropinmangel infolge eines hypophysären Defekts ist extrem selten. Als eine der Ursachen dafür gilt die Hämochromatose (56). Eine isolierte Schädigung der gonadotropen Zellen kann auch durch Autoantikörper verursacht werden. Allerdings wurde dies bisher nur im Rahmen eines polyglandulären Autoimmunsyndroms beobachtet (5).

1.3.3. Pubertas tarda

Die wichtigste Differentialdiagnose des IHH stellt die Pubertas tarda dar, die familiär gehäuft auftritt. Hierbei handelt es sich um keine echte Erkrankung, da die Pubertät lediglich verspätet einsetzt, dann aber völlig normal verläuft. Als Ursache wird ein verspäteter bzw. verzögerter Anstieg der pulsatilen Gn-RH-Sekretion angenommen. Dies erklärt die Schwierigkeiten bei der Unterscheidung

von Pubertas tarda und echtem hypogonadotropem Hypogonadismus.

Oftmals wird synonym für Pubertas tarda auch der Begriff der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) gebraucht. Ich verwende die Bezeichnung KEV in Anlehnung an Bierich nur für die Fälle einer Pubertas tarda, bei denen Skelettreife, Wachstum und sexuelle Entwicklung in gleichem Maße verzögert sind (13).

Oft gestaltet sich die Differentialdiagnose zwischen Pubertas tarda bzw. KEV und hypogonadotropem Hypogonadismus sehr schwierig. Wir haben in Tabelle 1 einige Kriterien zusammengestellt, die zu einer Unterscheidung beitragen können. Allerdings handelt es sich nur um Anhaltspunkte, da die Übergänge bei den einzelnen Befunden fließend sind. Letztlich kann die Diagnose einer Pubertas tarda nur durch den Beginn einer selbständig ablaufenden Pubertät bestätigt werden (93, 106, 108).

1.4. Problemstellung

Das erweiterte Wissen über die Physiologie der Gn-RH-Sekretion eröffnete neue Möglichkeiten für die Therapie von Krankheiten, die auf einer fehlenden oder gestörten Freisetzung dieses Releasing Hormons beruhen. Hierzu sind vor allem die hypothalamische Amenorrhoe bzw. der idiopathische Hypogonadismus und das Kallmann-Syndrom zu zählen. Neben diesen angeborenen Krankheitsbildern kommt eine Gn-RH-Therapie auch bei erworbenen Defekten der Gn-RH-Sekretion in Frage.

Zunächst versuchte man, die hauptsächlich aus Tierexperimenten gewonnenen Erkenntnisse über die Gn-RH-Freisetzung auf den Menschen zu übertragen. Bei Frauen mit den oben erwähnten Krankheitsbildern konnten durch pulsatile Gn-RH-Applikation ovulatorische Zyklen induziert werden (29, 57). Leyendecker und Wildt konnten mit dieser Behandlungsmethode bei 21 von 24 Patientinnen mit hypothalamischer Amenorrhoe eine Schwangerschaft erzielen. Der große Vorteil im Vergleich zur bisher üblichen Gonadotropinsubstitution liegt im viel kleineren Risiko der Überstimulation des Ovars. Leyendecker berichtet über nur zwei Mehrlingsschwangerschaften unter 26 Kozeptionen (57). Vergleichbare Erfolge mit dieser Form der Gn-RH-Therapie bei hypothalamischer Amenorrhoe wurden auch von anderen Autoren publiziert (43, 66, 100).

Kriterium	IHH	Pubertas tarda, KEV
Familienanamnese	selten positiv	oft positiv
Alter	-	20
Körpergröße	normal	bei KEV vermindert
Hodenvolumen	5 ml	12 ml
Gonadotropinsekretion	stark vermindert	vermindert
IH-Stimulierbarkeit im Gn-RH-Test	schwach* oder normal	meist normal
Testosteron (bezogen auf das chronologische Alter)	stark vermindert	vermindert
Testosteron (bezogen auf das Knochenalter)	vermindert	normal

Tab. 1: Kriterien zur Differentialdiagnose von IHH und Pubertas tarda

* schwache IH-Stimulierbarkeit: LH-Anstieg nach 100 µg Gn-RH i.v. weniger als 10 mE/ml (67).

Die Kenntnisse über die Physiologie der Gn-RH-Sekretion, die vor allem auf Knobils Versuchen mit Rhesusaffen beruhen, bestätigen sich also auch für den Menschen. Bei der Behandlung der hypothalamischen Amenorrhoe ist die pulsatile Gn-RH-Therapie etabliert. Es existieren jedoch nur wenige Ergebnisse und Informationen über die Anwendung dieser Behandlungsform bei Männern mit gestörter Gn-RH-Freisetzung.

1.5. Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Erprobung der chronisch intermittierenden Gn-RH-Applikation an Männern mit IHH oder Kallmann-Syndrom. Außerdem prüften wir die Möglichkeit, bei Patienten mit Pubertas tarda bzw. KEV durch pulsatile Gn-RH-Zufuhr die Pubertät einzuleiten. Dies geschah unter der Vorstellung, eine schnelle Ausreifung des Systems Hypothalamus-Hypophyse-Testis zu bewirken und dadurch den spontanen Pubertätsverlauf zu beschleunigen. Besonders untersuchten wir den Einfluß verschiedener Gn-RH-Dosen und unterschiedlicher Pulsfrequenzen. Weiterhin beobachteten wir die Wirkung der Gn-RH-Therapie auf die Prolaktinsekretion.

2. METHODIK

2.1. Der Zyklomat - eine Pumpe zur pulsatilen Applikation von Gn-RH

Um die pulsatile Applikation von Gn-RH praktikabel zu machen, wurde von der Firma Ferring eine spezielle Pumpe, der sogenannte Zyklomat, entwickelt.

Die Pumpe befindet sich in einem rechteckigen Kunststoffgehäuse, das 7 x 6 x 3 cm groß ist und etwa 140 g wiegt. Sie wird an einem mitgelieferten Gürtel um den Bauch getragen.

Der Zyklomat wird durch einen quarzgesteuerten Zeitgeber in Betrieb gesetzt. Die Intervalldauer kann über einen Schalter auf 90, 150 oder 350 min eingestellt werden. Im neuesten Modell befindet sich ein variabler Zeitgeber, mit dem sich jeder gewünschte Pulsabstand festlegen läßt.

Die Energiequelle des Zyklomat besteht aus 4 Batterien (z.B. Varta, super energy, 20 Lady, 1.5 Volt, Alkaline). Die Batterien müssen alle 10 - 14 Tage gewechselt werden.

Die Gn-RH-Lösung befindet sich in einem Plastikbeutel, der in ein dafür vorgesehenes Fach in der Pumpe eingelegt wird. Vom Beutel geht ein Kunststoffkatheter aus, an dessen Ende je nach Applikationsform entweder eine Venenverweilkanüle oder eine Butterfly-Nadel (bei subkutaner Injektion) befestigt werden kann.

Der Katheter wird mit seinem verstärkten Teil, dem sogenannten Pumpenschlauch, um das Pumpenspill gelegt und durch zwei Stoppermuffen fixiert (s. Abb. 1). Der durch den Zeitgeber beispielsweise alle 90 min in Betrieb gesetzte Pumpvorgang dauert 1 min. Dabei wird durch das sich drehende Pumpenspill der Pumpenschlauch in einer Richtung ausgequetscht (peristaltisches Pumpprinzip). Es werden pro Puls 50 µl Gn-RH-Lösung injiziert.

Der Plastikbeutel faßt 10 ml Gn-RH-Lösung. Er wird retrograd mit einer Einmalspritze gefüllt. Die Patienten führten (nach genauer Unterweisung) die Füllung des Zyklomats meist selbst durch.

Der Gn-RH-Lösung wird bei subkutaner Applikation kein Heparin zugesetzt, weil dieses die Bildung von resorptionsstörenden Hämato-men fördert (107). Wir verwendeten lyophilisiertes Gn-RH der Firma Ferring, das in einer Menge von 0.8 mg im Zyklomat-Set[®] geliefert wird. Das Lyophilisat wird in isotoner NaCl-Lösung gelöst. Hierbei

Schemazeichnung

Zyklomat-Set
Schlauchsystem

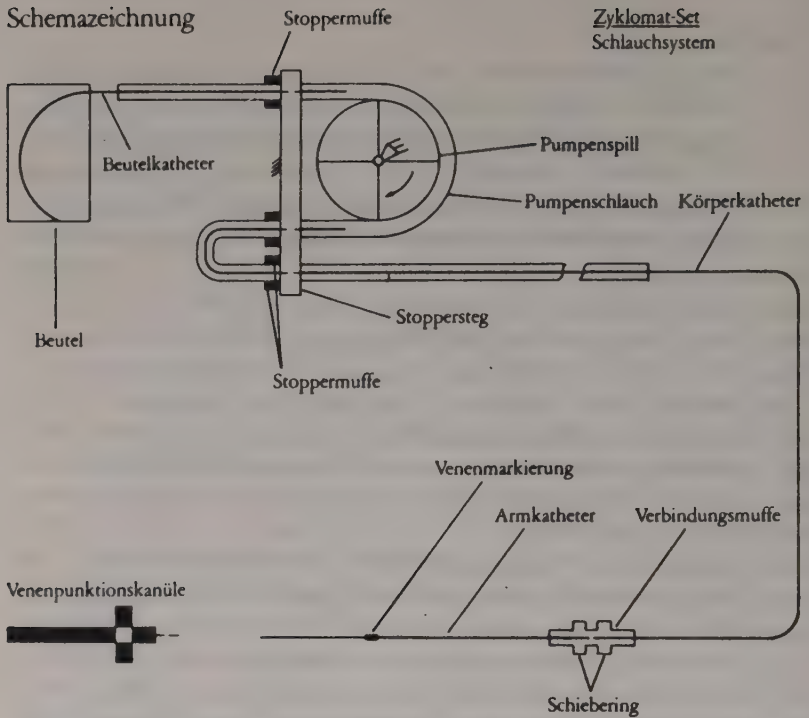


Abb. 1: Schematische Darstellung der Zyklomat-Pumpe

richtet sich die verwendete Menge an Gn-RH und NaCl-Lösung nach der gewünschten Pulsdosis. Beispielsweise ergibt ein Fläschchen mit 0.8 mg Gn-RH-Lyophilisat, das in 10 ml NaCl-Lösung gelöst wird, eine Menge von 4 μ g Gn-RH je Puls. Bei höheren Pulsdosen werden entsprechend mehr Gn-RH-Fläschchen in 10 ml NaCl-Lösung gelöst. Zur pulsartigen Gn-RH-Behandlung beim Mann erscheint uns wegen der langen Therapiedauer von mindestens 3 Monaten nur die subkutane Applikation praktikabel. Wir verwenden hierzu eine Butterfly-Nadel, deren Kanüle einen möglichst kleinen Durchmesser aufweisen sollte (z.B. Braun Venofix 0.65 - 623 Luer). Der Einstich wird im Bereich des oberen Abdomens vorgenommen. Um eine optimale Aufnahme des Gn-RH zu gewährleisten, wurden die Patienten angewiesen, die Nadel mindestens jeden dritten Tag zu wechseln. Das Einstechen nahmen die Patienten nach Erlernen steriler Injektionstechnik meist selbst vor.

2.2. Durchführung und Kontrolle der Therapie

Aus den Ausführungen über die Physiologie der Gonadotropinsekretion folgt, daß eine genaue Beurteilung der LH- und FSH-Freisetzung nur bei Kenntnis des Konzentrationsverlaufs über einige Stunden möglich ist. Zu diesem Zweck wurden bei den Patienten Kontrolltests, zunächst bei den ersten 4 Patienten über 8, später dann über 7 und zuletzt über 5 Stunden, durchgeführt. Eine Testzeit von 5 Stunden ist ausreichend, da bei den üblichen Pulsfrequenzen von 90 oder 120 min mindestens 2 Gn-RH-Pulse erfaßt werden, was eine Beurteilung der Therapieeffektivität ermöglicht. Bei einem solchen Test wurde in Abständen von 20 min aus einer Venenverweilkanüle jeweils ca. 10 ml Blut durch Abtropfen entnommen. Der Venenkatheter wurde durch eine langsam laufende Infusion mit isotoner NaCl-Lösung offengehalten.

Der erste Test wurde vor Therapiebeginn durchgeführt. Dadurch sollte die Gonadotropinsekretion vor Einsetzen der pulsatilen Gn-RH-Behandlung dokumentiert werden. Weitere Kontrolltests unter Therapie fanden dann in mehrwöchigen Abständen statt. Nach klinischem Bild und vorliegenden Ergebnissen von vorhergegangenen Kontrolltests wurde die Gn-RH-Dosis geändert oder eine neue Frequenz auf dem Zyklomat eingestellt.

Die entnommenen Blutproben wurden bei 4000 Upm zentrifugiert und das so gewonnene Serum auf zwei Reaktionsgefäße verteilt. Das Serum wurde bei -20°C tiefgefroren. In jeder entnommenen Blutprobe wurden LH, FSH und PRL bestimmt. Testosteron wurde in einem Pool-Serum gemessen, das eine Mischung von je 200 μl Serum aus jedem dritten Reaktionsgefäß eines Kontrolltests darstellte.

Lagen zwischen diesen aufwendigen Kontrollen größere Zeitabstände, wurden die Patienten zu kürzeren, ambulanten Untersuchungen einbestellt. Dabei wurden die Gonadotropine in 2 Serumproben bestimmt, die unmittelbar vor und 30 min nach einem Gn-RH-Puls abgenommen worden waren. Zusätzlich wurde noch die Testosteron- und gelegentlich die PRL-Konzentration gemessen.

2.3. Hormonbestimmung

2.3.1. Allgemeines zu den verwendeten Radioimmunoassays

IH, FSH und PRL wurden mit selbstentwickelten Radioimmunoassays (RIA) bestimmt (60). Zur Markierung des kalten Hormons mit Jod¹²⁵ benutzten wir bei allen RIA's die Laktoperoxidase-Methode. Die bound/free-Trennung erfolgte mit Doppelantikörpertechnik. Als 2. Antikörper (7 µg/tube) benutzten wir den der Firma Paesel, der als unverdünntes Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin-Serum geliefert wird.

Bei allen RIA's wurde nach Zugabe des 2. Antikörpers der Ansatz 90 min bei Raumtemperatur belassen und anschliessend mit 4000 U_{pm} zentrifugiert. Nach Absaugen des Überstandes wurde die Aktivität im Gammacounter gezählt. Jede Serumprobe wurde dreimal bestimmt und aus den ermittelten Konzentrationen der Mittelwert gebildet. Als Kontrolle wurden in jedem Ansatz zwei Seren bekannter Konzentration mitbestimmt. Für alle unmeßbar niedrigen Werte setzten wir die untere Nachweisgrenze als Konzentration ein.

Testosteron wurde mit einem Kit (RIAMat[®]-Testosteron) der Firma Byk-Mallinckrodt gemessen.

2.3.2. IH-RIA

Tracer: Als Markierungsstandard wurde der Standard der Firma Kabi (HYL 3 Art. Nr. 80/670526/0) verwendet, der eine biologische Aktivität von 10000 IE/mg Protein aufweist.

Standard: Wir benutzten den IH-Standard der Firma Kabi, der am MRC 68/40 kalibriert war. Die Konzentrationsangabe erfolgte in mE/ml. Für die Standardkurve benötigten wir folgende Konzentrationen: 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39, 0.2 mE/ml.

IH-Antiserum: Wir verwendeten den IH-Antikörper von NIH (Batch 12). Dieser wird aus Kaninchenserum gewonnen.

Inkubationszeiten: Zunächst wurden Serum bzw. Standardlösung und 1. Antikörper über 2 Tage bei 4°C inkubiert. Nach Zugabe des Tracers wurde der ganze Ansatz nochmals über 24 Stunden bei derselben

Temperatur aufbewahrt.

Qualitätskontrollen: Der Inter-Assay-Variationskoeffizient betrug 12.3%; der Intra-Assay-Variationskoeffizient lag bei 8.8%.

2.3.3. FSH-RIA

Tracer: Als Markierungsstandard diente das von der Firma Kabi gelieferte Protein (HYF 3 Art. Nr. 80/670-519/10) mit einer biologischen Aktivität von 5000 IE/mg Protein.

Eichkurvenstandard: Wir verwendeten den Standard MRC 69/104 (identisch mit MRC 78/504). Die Konzentrationsangabe erfolgte wie für LH in mE/ml. Für die Standardkurve benutzten wir in geometrischer Reihe verdünnte Standardlösungen in Konzentrationen von 25 bis 0.39 mE/ml.

FSH-Antiserum: Als FSH-Antikörper wurde Antiserum von NIH (Batch 5) eingesetzt.

Inkubationszeiten: Die Inkubationszeiten sind identisch mit denen des LH-RIA.

Qualitätskontrollen: Der Inter-Assay-Variationskoeffizient betrug 10.6%, der Intra-Assay-Variationskoeffizient 7.5%.

2.3.4. PRL-RIA

Tracer: Wir benutzten den VLS-hPRL-Standard von NIH.

Eichkurvenstandard: Hierzu wurde Schwangerenmischserum verwendet, das am hPRL-Standard A 71/222 (MRC) geeicht war. Die PRL-Konzentrationen wurden in μ E/ml angegeben. Die Eichkurve wurde aus durch geometrische Verdünnung gewonnenen PRL-Standardlösungen in Konzentrationen von 6400 bis 25 μ E/ml erstellt.

hPRL-Antiserum: Der hPRL-Antikörper wurde durch Immunisierung eines Kaninchens gewonnen und ist mit dem von NIH angebotenen Antikörper vergleichbar.

Inkubationszeiten: Serum (oder Standardlösung), 1. Antikörper und Tracer wurden gemeinsam über 24 Stunden inkubiert.

Qualitätskontrolle: Der Inter-Assay-Variationskoeffizient lag bei 9.3%, der Intra-Assay-Variationskoeffizient bei 7.8%.

2.3.5. Testosteron-RIA

Testosteron wurde, wie schon erwähnt, mit einem Kit (RIAmat[®]-Testosteron) bestimmt. Auch bei diesem RIA wurden Kaninchen-Antiserum, Jod¹²⁵-Testosteron und die Doppelantikörpertechnik zur bound/free-Trennung verwendet. Die Konzentration wird in ng/dl angegeben.

2.4. Darstellung der Ergebnisse

Der Therapieverlauf jedes Patienten wird einzeln aufgeführt. Zum Zweck der Übersichtlichkeit sind die Patienten je nach Diagnose in Gruppen zusammengefaßt.

Die Ergebnisse der Therapie werden anhand graphischer Darstellungen der mehrstündigen Kontrolltests dokumentiert. Es wird zu jedem Patienten jeweils eine Abbildung zum Verlauf der LH-, FSH- und PRL-Sekretion während der Tests gezeigt (s. hierzu auch: Erklärungen zu den Abbildungen 2 - 26).

Zum andern wird die Effektivität der Gn-RH-Therapie anhand folgender Parameter aufgezeigt:

1. Pulsrate (PR): Anzahl der LH-Pulse je Stunde (P/h)
2. Pulseffektivität (PE): Anteil der exogenen Gn-RH-Pulse, denen ein LH-Puls folgt (%)

3. Basalsekretion (BS): Die Basalsekretion errechnete sich vor Therapie als Mittelwert aller gemessenen Proben, unter Therapie als Mittelwert der Basalwerte. Den Basalwert definierten wir als die niedrigste, unmittelbar vor oder nach einem Gn-RH-Puls gemessene LH-Konzentration (mE/ml).

Wir stellten für einen signifikanten LH-Puls folgende Bedingungen:

1. Anstieg des Basalwerts um mindestens 40% oder um wenigstens 5 mE/ml innerhalb von 60 Minuten nach einem exogenen Gn-RH-Puls.
2. Der Anstieg muß mindestens 2 mE/ml betragen.
3. Dem Maximalwert des LH-Peaks müssen mindestens zwei deszendierende Werte folgen.

Die Prolaktinsekretion unter Gn-RH-Therapie wird neben der graphischen Darstellung noch anhand des Mittelwerts aller während eines Kontrolltests ermittelten PRL-Konzentrationen dokumentiert (μ E/ml).

Pulsrate, Pulseffektivität und Basalsekretion von LH sowie die mittlere PRL- und Testosteronkonzentration der einzelnen Kontrolltests sind für jeden Patienten in einer gesonderten Tabelle zusammengefaßt.

3. PATIENTEN - VORBEFUNDE UND DIAGNOSEN

3.1. Vorbefunde (s. dazu auch Tab. 2)

Die pulsatile Gn-RH-Therapie führten wir bei 9 Patienten durch.

3.1.1. Alter, Größe und Gewicht

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Therapie zwischen 15 und 24 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 19 Jahren (SD: 3.1 a).

Die Körpergröße lag zwischen 155 und 180 cm (Mittelwert: 173 cm; SD: 8.8 cm). Sechs Patienten zeigten einen eunuchoiden Hochwuchs.

Die Patienten waren zwischen 46 und 119 kg schwer. Das durchschnittliche Gewicht lag bei 71.7 kg (SD: 20.9 kg).

3.1.2. Anamnese

Eine positive Familienanamnese fand sich nur bei einem einzigen Patienten (KA), dessen Vater über einen verspäteten Pubertätsbeginn im 16. Lebensjahr berichtete.

Bei DA war beidseits eine Orchidopexie durchgeführt, bei FW war ein Leistenhoden rechts operiert worden.

3 Patienten waren mit Testosteron-Präparaten vorbehandelt, und zwar DA über 18 Monate und GV über ein Jahr mit 250 mg Testoviron[®] Depot i.m. jede dritte Woche und FW über 6 Monate mit 1 Tbl. Andriol[®]/d.

Ohne Therapie hatten nur einige Patienten (BW, FW, GV) seltene Erektionen.

3.1.3. Klinisches Bild

Bei allen Patienten war die Ausprägung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale retardiert, wobei die mit Testoviron[®] Depot vorbehandelten Patienten jedoch am weitesten entwickelt waren. Die

Patient	Chronolog. Alter (a)	Knochen Alter (a)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Hoden- Vol. (ml)	APH (U/l)
GS	24	-	170	119	2	209
KC	20	15	178	57	2	379
WH	20	15	178	64	4	210
DA	20	-	180	65	1	200
GV	24	16	175	75	5	235
EW	17	13	180	80	8	355
FW	17	12	155	46	6	306
NB	18	14	176	60	2	233
KA	15	12.5	162	80	6	492

Tab. 2: Vorbefunde der Patienten

Geschlechtsmerkmale von GV waren, schon vor Testosteron-Therapie, im Vergleich zu den anderen Patienten stärker ausgeprägt.

Das Hodenvolumen, das mit einem Prader-Orchidometer bestimmt wurde, war bei allen Patienten deutlich vermindert. Es lag vor Gn-RH-Therapie zwischen 1 und 8 ml. Der Mittelwert betrug 4 ml (SD: 2.4 ml).

Zwei Patienten (GS und DA) hatten ein eingeschränktes bzw. fehlendes Riechvermögen. In 3 Fällen (EW, GV, NB) fand sich eine Gynäkomastie.

3.1.4. Kerngeschlecht

Das Kerngeschlecht wurde mittels Haarwurzeltest bestimmt. Bei allen Patienten fand sich ein normaler männlicher Karyotyp. Barr-Bodies waren nicht nachweisbar.

3.1.5. Radiologische Diagnostik

Von allen Patienten wurden zum Ausschluß einer organischen Ursache der Erkrankung Röntgenaufnahmen des Schädels in zwei Ebenen angefertigt. Zusätzlich wurde bei den Patienten DA, GV, KC, NB und WH eine kraniale Computertomographie durchgeführt. Es fand sich kein pathologischer Befund.

Das Knochenalter vor Therapie wurde bei 7 Patienten ermittelt. Die Bestimmung erfolgte durch eine Röntgenaufnahme des Handskeletts in Mammographietechnik. Das Knochenalter lag im Mittelwert bei ca. 14 Jahren (von 12 bis 16 Jahre). Es war durchschnittlich etwa 5 Jahre (2 bis 8 Jahre) niedriger als das chronologische Alter.

Entsprechend war bei allen Patienten die alkalische Phosphatase mehr oder weniger erhöht. Sie bewegte sich zwischen 200 und 492 U/l; im Durchschnitt lag sie bei 291 U/l (SD: 100.3 U/l).

3.1.6. Endokrinologische Untersuchungen

3.1.6.1. Cortisol

Die morgendlichen Cortisolspiegel waren bei allen Patienten im Normbereich. Cortisol war durch ACTH- oder Insulinhypoglykämietest (IHT) normal stimulierbar.

3.1.6.2. Wachstumshormon (hGH)

Die basalen hGH-Spiegel aller Patienten lagen unter 5 ng/ml. In 3 Fällen wurde die Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion durch IHT untersucht. Es ergab sich kein pathologischer Befund.

3.1.6.3. Schilddrüsenfunktion

Die Schilddrüsenfunktion wurde durch Bestimmung von T_3 , T_4 , TBG, TSH und durch einen TRH-Test abgeklärt. Alle Patienten waren euthyreot und zeigten eine normale Stimulierbarkeit.

Patient	Gn - RH - Test				TRH - Test		Testo-	Östradiol
	LH (mE/ml)		FSH (mE/ml)		PRL (µE/ml)		steron	
	0'	30'	0'	30'	0'	30'	(ng/dl)	
GS	3.9	23.9	1.4	3.0	86	-	34	-
KC	0.7	6.4	1.0	1.1	202	-	29	17.6
WH	4.0	13.1	0.4	1.4	87	237	24	26.1
DA	0.7	2.3	0.4	1.7	65	-	31	21.5
GV	2.6	16.4	0.6	1.2	1089	-	37	14.3
BW	6.2	24.0	0.9	1.7	94	457	292	16.6
FW	4.4	90	1.7	4.0	66	262	95	21.3
NB	1.8	8.0	1.0	1.8	248	571	23	11.9
KA	3.8	15.0	1.3	3.3	78	-	76	13.7
$\bar{x}$	3.1	22.1	0.9	2.1	224		71	17.9
SD	1.8	26.5	0.5	1.0	331		86.5	4.8

Tab. 3: Endokrinologische Vorbefunde - LH-, FSH-, PRL-Konzentration unmittelbar vor und 30 Minuten nach einer i.v.-Bolusinjektion von 100µg Gn-RH bzw. 200µg TRH.

3.1.6.4. Prolaktin (PRL) (s. Tab. 3)

Bei 8 Patienten waren die Prolaktinspiegel im Normbereich, d.h. kleiner als 500 $\mu\text{E/ml}$. Bei GV wurden zweimal mit 1089 und 645 $\mu\text{E/ml}$ leicht erhöhte PRL-Konzentrationen gemessen. In 4 Fällen wurde die Stimulierbarkeit der PRL-Sekretion durch TRH* untersucht.

3.1.6.5. Gonadotropine (s. Tab. 3)

Die LH- und FSH-Konzentration im Serum war bei allen Patienten mehr oder weniger stark erniedrigt. Die Gonadotropinsekretion war im Gn-RH-Test* in jedem Fall stimulierbar, wobei es immer mindestens zu einer Verdreifachung des LH-Basalwerts kam. Allerdings lagen die LH-Konzentrationen von 3 Patienten (DA, KC und NB) 30 min nach Gn-RH-Injektion unter 10 mE/ml, was von Morris et al. als schwacher LH-Anstieg definiert wurde (67).

3.1.6.6. Testosteron (s. Tab. 3)

Die Testosteronkonzentration lag bei allen Patienten unter dem altersentsprechenden Normbereich. Auffällig waren im Vergleich zu den übrigen Patienten die relativ hohen Testosteronspiegel von BW, FW und KA.

3.1.6.7. Östradiol (s. Tab. 3)

Die Östradiolspiegel lagen bei allen Patienten vor Therapiebeginn im Normbereich.

*: Bestimmung von PRL bzw. LH und FSH unmittelbar vor und 30 min nach einer i.v. Bolusinjektion von 200 μg TRH bzw. 100 μg Gn-RH.

3.2. Zusammenfassung der Vorbefunde und Diagnosen

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei allen Patienten ein sekundärer Hypogonadismus mit isoliertem Gonadotropinmangel vorlag. Allerdings befanden sich die Gonadotropin- und Testosteronkonzentration des Patienten BW bereits am unteren Normbereich für Erwachsene. Alle anderen endokrinen Funktionen (abgesehen von der leichten Hyperprolaktinämie bei GV) waren unauffällig. In keinem Fall konnte für die verminderte LH- und FSH-Sekretion eine Ursache im Sinne einer Raumforderung, Entzündung etc. gefunden werden.

Da die Patienten DA und GS neben der gestörten LH- und FSH-Freisetzung noch eine Hypo- bzw. Anosmie aufwiesen, stellten wir hier die Diagnose eines Kallmann-Syndroms.

Die Gonadotropinsekretion der Patienten GV, KC und WH war im Gn-RH-Test stimulierbar (bei KC allerdings nur schwach). Zudem fanden sich keine Anhaltspunkte für eine hypophysäre Ursache der Erkrankung. Eine Pubertas tarda war aufgrund des Alters der Patienten (20-24 Jahre) auszuschließen. Deshalb diagnostizierten wir in diesen Fällen einen IHH.

Anders verhielt es sich bei den Patienten BW, FW, KA und NB. Hier stellte sich das Problem der Differentialdiagnose von IHH und Pubertas tarda. Das Alter der Patienten BW, FW und KA lag zwischen 15 und 17 Jahren. Bei KA fand sich eine positive Familienanamnese (s. 3.1.2.). Der Patient FW war für sein Alter (17 Jahre) zu klein (außerhalb der 3. Perzentile), jedoch entsprach seine Körpergröße (155 cm) seinem Knochenalter (12 Jahre).

Die basalen Gonadotropinspiegel dieser drei Patienten waren im Vergleich zu den Patienten mit Kallmann-Syndrom oder IHH relativ hoch und gut im Gn-RH-Test stimulierbar. Die Testosteronkonzentration lag höher als bei den anderen Hypogonaden und war für das jeweilige Knochenalter normal. Außerdem hatten BW, FW und KA die größten Hodenvolumina (6-8 ml).

Aufgrund der Kriterien von Tabelle 1 stellten wir bei diesen Patienten die Verdachtsdiagnose Pubertas tarda bzw. KEV (bei FW wegen des Wachstumsrückstands).

Der 18-jährige Patient NB war normal groß, die Familienanamnese war leer. Die sekundären Geschlechtsmerkmale und der Penis waren von allen Patienten am wenigsten entwickelt. Das Hodenvolumen betrug 2 ml. Die niedrige LH-Basalsekretion war durch Gn-RH nur

schwach stimulierbar, Testosteron lag im präpubertären Bereich. Obwohl eine Pubertas tarda letztlich nicht auszuschließen war, erschien bei diesen Patienten gemäß unserer Kriterien das Vorliegen eines IHH am wahrscheinlichsten.

4. ERGEBNISSE

4.1. Patienten mit Kallmann-Syndrom

4.1.1. Patient GS (s. Abb. 2, 3, 4)

Beim vor Therapiebeginn durchgeführten Kontrolltest fand sich eine stark verminderte Gonadotropinsekretion (BS: 1.8 mE/ml; SD: 0.5 mE/ml). Die Testosteronkonzentration (39 ng/dl) war entsprechend niedrig. Die Prolaktinfreisetzung lag im Normbereich.

Die Therapie wurde mit einer Dosis von 2.5 µg Gn-RH/90' begonnen. Nach einer Woche zeigte sich eine deutliche Zunahme der LH-Basalsekretion (8.4 mE/ml; SD: 1.8 mE/ml). Testosteron war auf 136 ng/dl angestiegen.

Im weiteren Verlauf wurde die Dosis auf 4 bzw. 5 µg Gn-RH/90' gesteigert. Bei den einzelnen Kontrolltests nach 2, 7 und 12 Wochen fand sich ein zunehmendes Ansprechen der Gonadotropinsekretion mit ausgeprägtem LH-Spiking (BS nach 7 Wochen: 11.8 mE/ml; SD: 4.0 mE/ml; PE: 80%) auf die Gn-RH-Therapie.

Entsprechend stieg die Testosteronkonzentration über 314 ng/dl (nach 7 Wochen) auf 777 ng/dl (nach 12 Wochen) an.

Das Hodenvolumen hatte sich während der pulsatilen Gn-RH-Behandlung von 2 auf 12 ml vergrößert. Penislänge, Achsel- und Pubesbehaarung hatten zugenommen. Zudem bemerkte der Patient gesteigerte Libido und das häufige Auftreten von Spontanerektionen.

Die PRL-Konzentration lag bei allen Kontrolltests unter 500 µE/ml. Lediglich zu Beginn der Untersuchung nach 7 Wochen fand sich eine wohl streßbedingte Erhöhung auf ca. 1400 µE/ml. Unter Gn-RH-Behandlung kam es zu einem Anstieg der mittleren PRL-Sekretion, wobei sich ein deutliches Spiking zeigte. Es bestand keine konstante Beziehung zwischen Gn-RH-Pulsen und PRL-Konzentrationsanstiegen.

Die unter Therapie bestimmten Östradiolspiegel lagen im Normbereich.

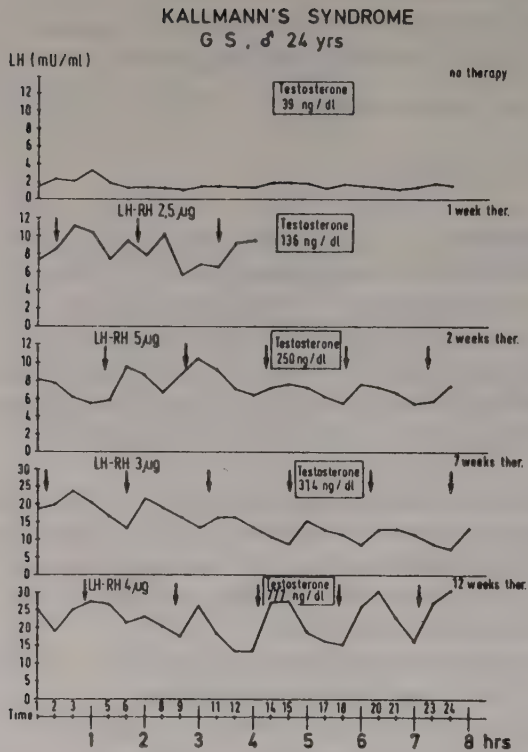


Abb. 2: Verlauf der LH-Sekretion des Patienten GS unter Gn-RH-Therapie

Allgemeines zu den Abbildungen 2-26:

Jede Abbildung zeigt den Sekretionsverlauf eines Hormons (LH, FSH oder PRL) während aller bei diesem Patienten durchgeführten Kontrolltests. Die jeweilige Therapiewoche, in der der Test durchgeführt wurde, findet sich am rechten Rand. Die dazugehörige Testosteronkonzentration ist in den rechteckigen Kästchen angegeben. Die Pfeile symbolisieren die exogenen Gn-RH-Pulse. Darüber findet sich die jeweilige Gn-RH-Pulsdosis.

G S, ♂ 25 yrs

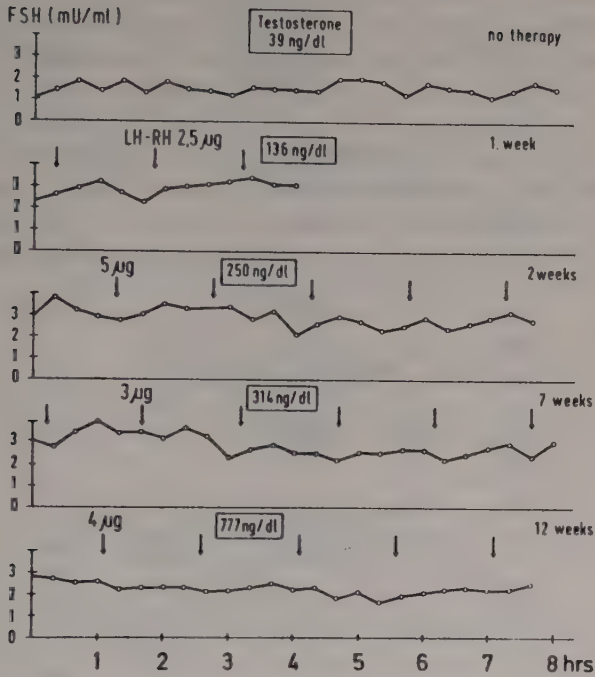


Abb. 3: Verlauf der FSH-Sekretion des Patienten GS unter Gn-RH-Therapie

Zeit (Wochen)	Dosis (µg/90')	BS ($\bar{x} \pm$ SD) (mE/ml)	PR (P/h)	PE (%)	Testosteron (ng/dl)	PRL ($\bar{x} \pm$ SD) (µE/ml)
vor Th.		1.8 $\pm$ 0.5	0		39	81.2 $\pm$ 53.4
1	2.5	8.4 $\pm$ 1.8	0.25	33.3	136	72.8 $\pm$ 39.4
2	5	6.3 $\pm$ 0.8	0.25	50	250	165.5 $\pm$ 51.0
7	4	11.8 $\pm$ 4.0	0.5	80	314	328.5 $\pm$ 327.0
12	4	18.1 $\pm$ 5.4	0.5	75	777	103.1 $\pm$ 64.5

Tab. 4: Verlauf von LH-Basalsekretion (BS), Pulsrate (PR), Pulseffektivität (PE), mittlerer Testosteron- und PRL-Konzentration des Patienten GS unter Gn-RH-Therapie.

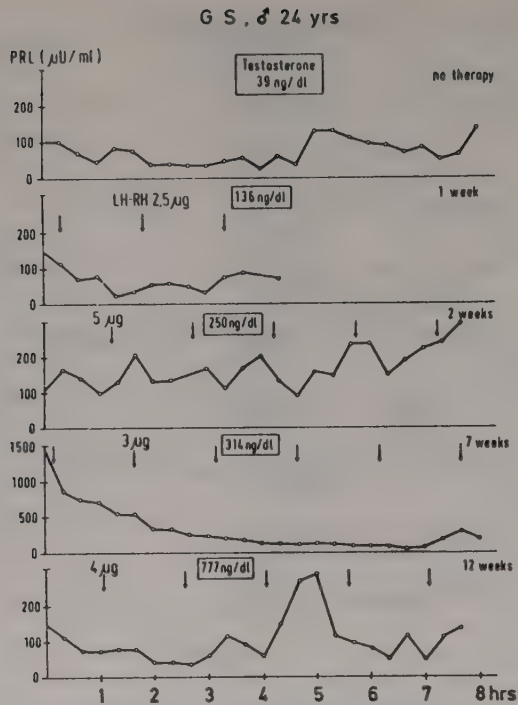


Abb. 4 : Verlauf der PRL-Konzentration des Patienten GS unter Gn-RH-Therapie

4.1.2. Patient DA (s. Abb. 5, 6 und 7)

Bei diesem Patienten zeigte der erste Kontrolltest vor Therapie eine erniedrigte Gonadotropinsekretion mit einem kleinen Puls (BS: 2.1 mE/ml; SD: 0.5 mE/ml; PR: 0.13 P/h). Die Testosteronkonzentration lag im präpubertären Bereich. Die PRL-Freisetzung war unauffällig.

Eine erste Therapiephase mit Gn-RH wurde nach 9 Wochen beendet, da es trotz gesteigerter und pulsativer LH-Sekretion nur zu einem geringen Anstieg der Testosteronkonzentration gekommen war. Die anfängliche Dosis von 4 µg Gn-RH reduzierten wir nach 6 Wochen auf 2 µg, da wir zum damaligen Zeitpunkt aufgrund von Ergebnissen

anderer Untersucher annahmen, mit einer Dosis von $4 \mu\text{g}$ Gn-RH möglicherweise eine Desensitisierung der Hypophyse zu bewirken (39). Jedoch führte diese Maßnahme eher zu einer Abnahme des therapeutischen Effekts. Das klinische Bild des Patienten änderte sich mit Ausnahme einer geringfügigen Zunahme des Hodenvolumens auf 3-4 ml beidseits nicht.

Während der Therapie war eine Steigerung der PRL-Freisetzung festzustellen. Zudem traten vermehrt deutliche Anstiege der PRL-Konzentration auf, die in keiner konstanten zeitlichen Beziehung zu den exogenen Gn-RH-Pulsen standen.

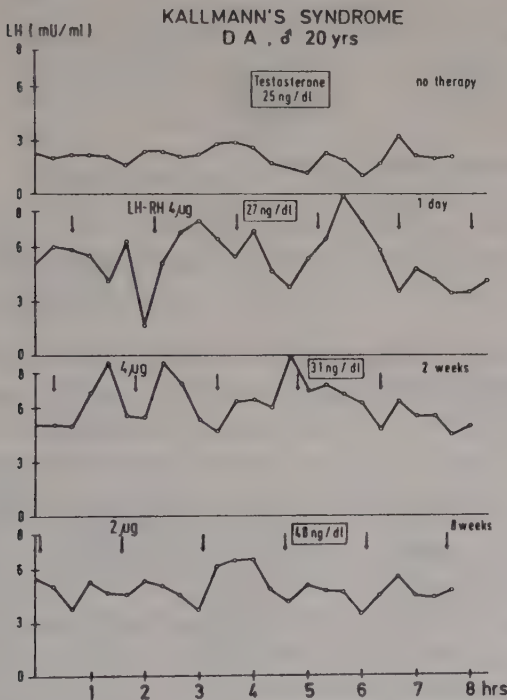


Abb. 5: Verlauf der LH-Sekretion des Patienten DA unter Gn-RH-Therapie (Phase 1)

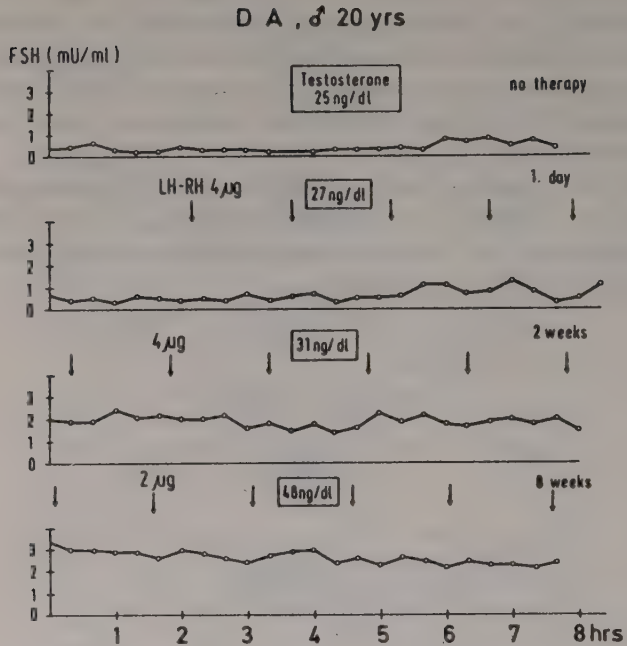


Abb. 6: Verlauf der FSH-Sekretion des Patienten DA unter Gn-RH-Therapie (Phase 1)

Zeit (Wochen)	Dosis (µg/90')	BS($\bar{x}$ +/- SD) (mU/ml)	PR (P/h)	PE (%)	Testosteron (ng/dl)	PRL($\bar{x}$ +/- SD) (µE/ml)
vor Th.		2.1 +/- 0.5	0.13		25	55.3 +/- 1.2
1 Tag	4	3.6 +/- 1.6	0.25	40	27	60.2 +/- 2.0
2	4	5.8 +/- 1.8	0.25	40	31	137.6 +/- 70.1
8	2	4.6 +/- 0.6	0.25	40	48	137.9 +/- 51.4

Tab. 5: Therapiephase I des Patienten DA - Verlauf von LH-Basalsekretion (BS), Pulsrate (PR), Pulseffektivität (PE), Testosteron- und mittlerer PRL-Konzentration unter Gn-RH-Therapie

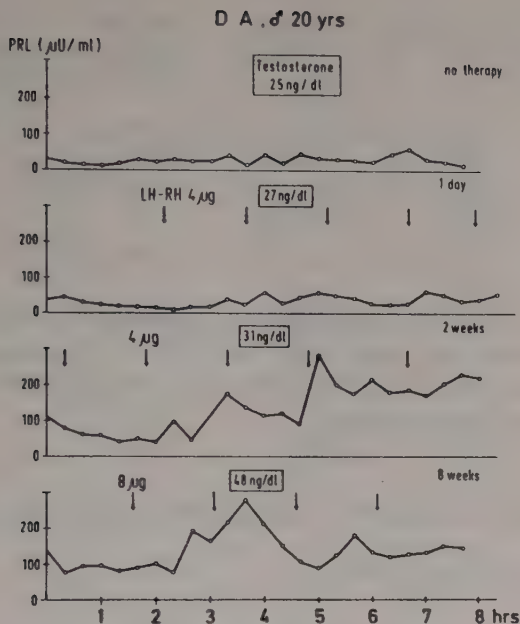


Abb. 7: Verlauf der PRL-Sekretion des Patienten DA unter Gn-RH-Therapie (Phase 1)

Nach 10 Monaten wurde erneut der Versuch einer Gn-RH-Behandlung unternommen. Zwischenzeitlich war der Patient mit Testoviron[®] Depot (250 mg/3 Wochen) und über 6 Wochen mit HCG (3 x 2500 I.E./Woche) behandelt worden. Auch mit HCG konnte die Testosteronsekretion nur bis maximal 138 ng/dl stimuliert werden.

Diese zweite Therapiephase ist nicht durch mehrstündige Kontrolltests dokumentiert, s. dazu Tab. 6. Die Gn-RH-Pulsdosis wurde während der zehnwöchigen Therapie von 4 auf 16 $\mu\text{g}/120'$ gesteigert. Dabei kam es zu einem Anstieg der Gonadotropinsekretion, allerdings ohne adäquate Zunahme der Testosteronfreisetzung (bis maximal 160 ng/dl). Das klinische Bild des Patienten blieb unverändert.

Zeit (Wochen)	Dosis ($\mu\text{g}/120'$)	LH (mE/ml)		FSH (mE/ml)		Testosteron (ng/dl)	PRL ($\mu\text{E}/\text{ml}$)
		0'	30'	0'	30'		
vor Th.	-	3.2	-	0.5	-	40	70
2	4	5.3	6.4	3.6	4.7	118	-
4	8	5.2	9.5	4.3	5.5	127	92
6	8	8.7	12.3	5.0	6.3	88	-
8	16	8.0	14.1	6.0	7.1	160	114

Tab. 6: Therapiephase II des Patienten DA: Verlauf der LH- und FSH-Konzentration unmittelbar vor (0') und 30 min (30') nach einem Gn-RH-Puls, sowie gleichzeitig bestimmte PRL- und Testosteronspiegel.

4.2. Patienten mit idiopathischem hypogonadotropem Hypogonadismus

4.2.1. Patient WH (s. Abb 8, 9 und 10)

Beim Kontrolltest vor Therapie fand sich eine im Vergleich zu den Patienten mit Kallmann-Syndrom deutlich höhere LH-Basalsekretion (4.9 mE/ml; SD: 1.2 mE/ml). Zudem zeigte sich eine angedeutete Pulsatilität (PR: 0.13 P/h). Die FSH-Sekretion verlief gleichmäßig auf niedrigem Niveau. Die Testosteronkonzentration (26 ng/dl) lag im präpubertären Bereich. Die PRL-Freisetzung war unauffällig und lag im vorpubertären Niveau.

Unter einer Pulsdosis von 4 $\mu\text{g}/90'$ kam es zu Anstieg und Pulsatilität der LH-Sekretion mit entsprechender Steigerung der Testosteronfreisetzung. Die Reduzierung der applizierten Gn-RH-Menge auf 2 μg führte zu nachlassender Effektivität der Therapie, was sich vor allem in einem Absinken der Testosteronspiegel ausdrückte.

Klinisch hatte unter Therapie das Hodenvolumen von 4 auf 10 ml beidseits zugenommen. Der Penis hatte sich vergrößert, und die Geschlechtsbehaarung war vermehrt. Der Patient bemerkte subjektiv eine Steigerung der Libido und das Auftreten von Spontanerektionen.

Unter Gn-RH-Therapie kam es zu einer Steigerung der PRL-Spiegel von Werten unterhalb der Nachweisgrenze auf eine mittlere Konzentration von 100.7 $\mu\text{E}/\text{ml}$. Zudem trat eine verstärkte Pulsatilität der PRL-Sekretion auf ohne feste Beziehung zu den Gn-RH-Pulsen.

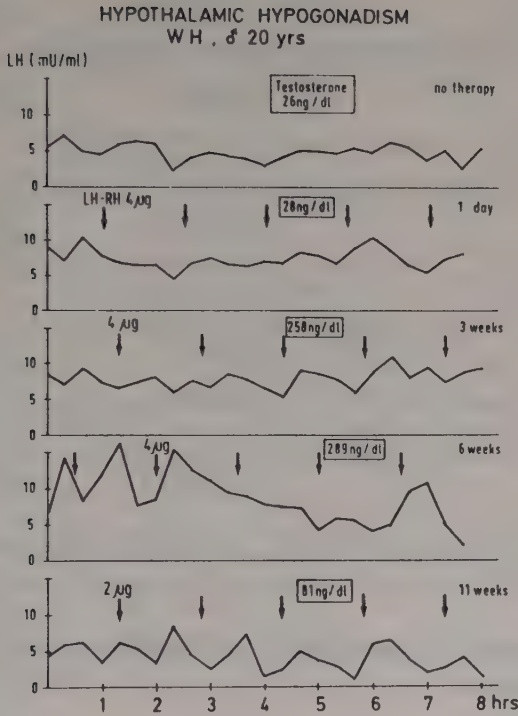


Abb. 8: Verlauf der LH-Sekretion des Patienten WH unter Gn-RH-Therapie

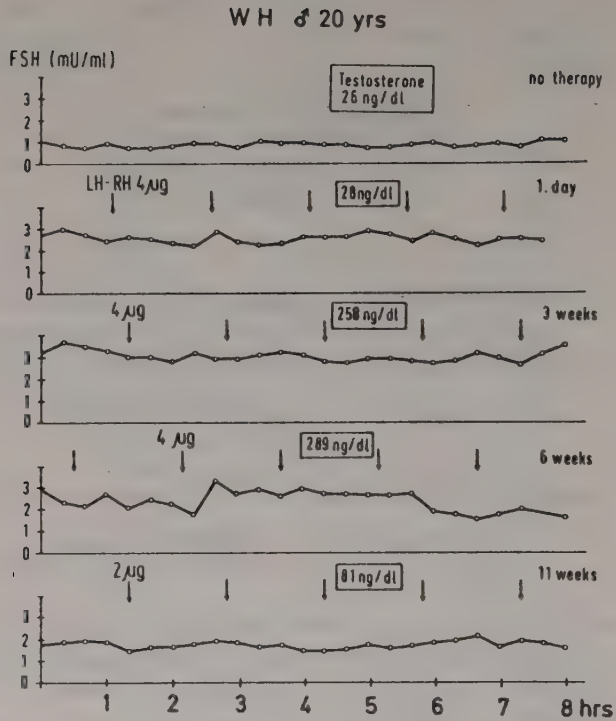


Abb. 9: Verlauf der FSH-Sekretion des Patienten WH unter Gn-RH-Therapie

Zeit z(Wochen)	Dosis (µg/90')	BS($\bar{x}$ +/- SD) (mE/ml)	PR (P/h)	PE (%)	Testosteron (ng/dl)	PRL($\bar{x}$ +/- SD) (µE/ml)
vor Th.		4.9 +/- 1.2	0.13		26	49.0
1 Tag	4	6.0 +/- 1.0	0.25	50	28	73.0 +/- 25.4
3	4	6.8 +/- 1.2	0.13	25	258	67.0 +/- 22.4
6	4	6.7 +/- 2.0	0.38	60	289	100.7 +/- 26.5
11	2	3.1 +/- 1.9	0.38	60	81	83.4 +/- 24.3

Tab. 7: Verlauf von LH-Basalsekretion (BS), Pulsrate (PR), Pulseffektivität (PE), Testosteron- und mittlerer PRL-Konzentration des Patienten WH unter Gn-RH-Therapie.

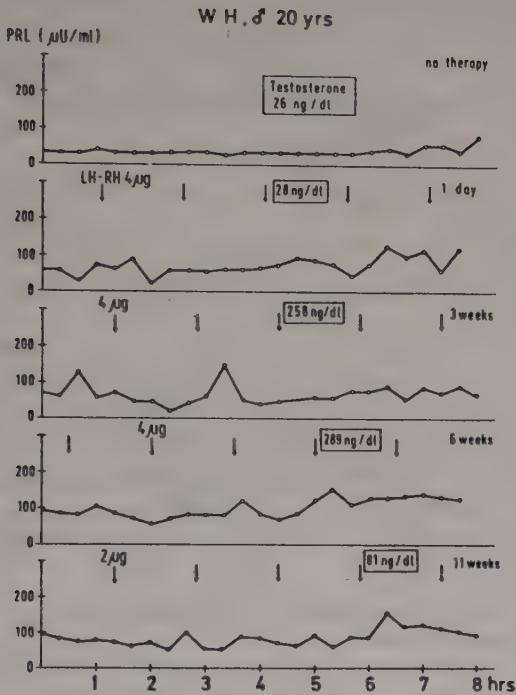


Abb. 10: Verlauf der PRL-Sekretion des Patienten WH unter Gn-RH-Therapie

4.2.2. Patient KC (s. Abb. 11, 12 und 13)

Die beim Vortest bestimmten Gonadotropinspiegel des Patienten KC lagen im Niveau der Patienten mit Kallmann-Syndrom. Eine Pulsatilität war nicht vorhanden. Die Testosteronkonzentration war entsprechend niedrig (24 ng/dl). Die PRL-Spiegel lagen im Normbereich.

Die Gn-RH-Therapie wurde bei diesem Patienten in 3 Phasen durchgeführt. Während der beiden ersten Behandlungsphasen, zwischen denen ein Zeitraum von ca. 2 Monaten lag, war jeweils nur in den ersten Wochen ein Ansprechen auf die Therapie, d.h. pulsatile LH-Sekretion und gesteigerte Testosteronsekretion, festzustellen.

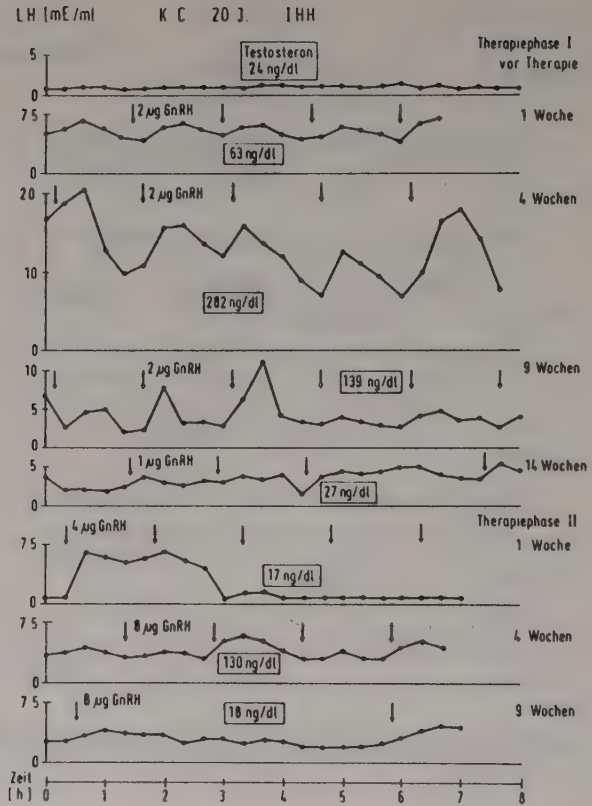


Abb. 11: Verlauf der LH-Sekretion des Patienten KC unter Gn-RH-Therapie (Phase 1 und 2)

Weder durch Reduzierung (in Phase I) noch durch Steigerung (in Phase II) der Anfangsdosis von 4 µg Gn-RH konnte die Wirksamkeit aufrechterhalten oder gesteigert werden.

Auch durch eine Verlängerung der Pulsintervalle auf 150 oder 350 min mit Dosen von 4, 8 oder 16 µg Gn-RH konnte die Effektivität der Behandlung nicht verbessert werden (s. Kontrolltest nach 9 Wochen in Therapiephase II). Klinisch war nach den ersten beiden Behandlungsphasen eine Zunahme des Hodenvolumens von 2 auf 6 ml beidseits und eine geringfügige Vermehrung der Sexualbehaarung festzustellen.

Die unter Gn-RH-Behandlung gemessenen PRL-Spiegel entsprachen den Werten vor Behandlung. Die PRL-Sekretion blieb durch die Gn-RH-Pulse unbeeinflusst.

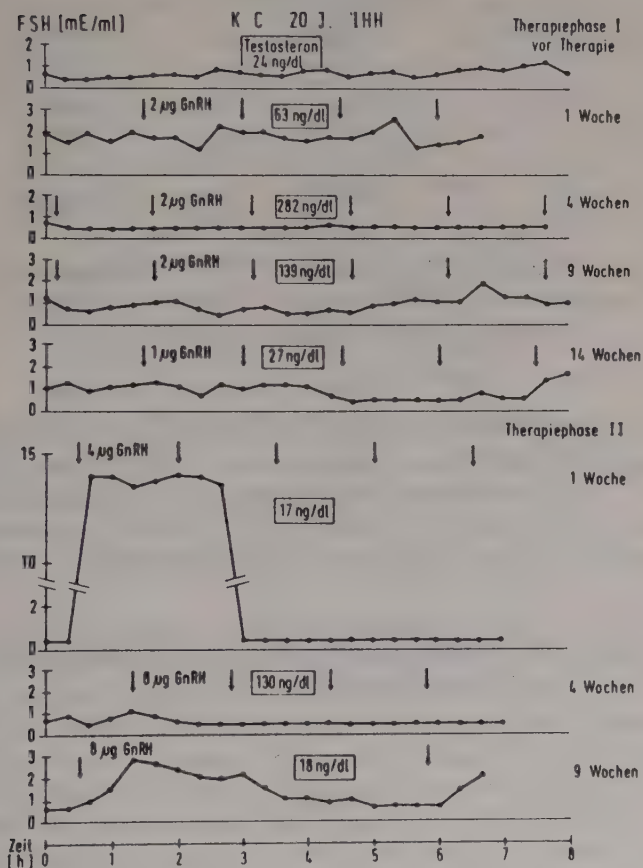


Abb. 12: Verlauf der FSH-Sekretion des Patienten KC unter Gn-RH-Therapie (Phase 1 und 2)

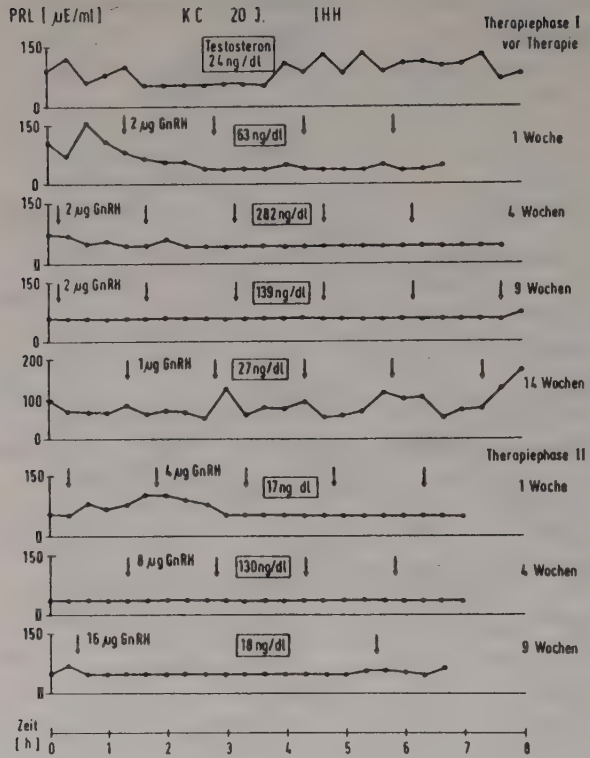


Abb. 13: Verlauf der PRL-Sekretion des Patienten KC unter Gn-RH-Therapie (Phase 1 und 2)

Zeit (Wochen)	Dosis ($\mu\text{g}/90'$)	BS($\bar{x} \pm \text{SD}$) (mE/ml)	PR (P/h)	PE (%)	Testosteron (ng/dl)	PRL($\bar{x} \pm \text{SD}$) ($\mu\text{E}/\text{ml}$)
Phase I						
vor Th.		0.8 $\pm$ 0.2	0		24	80.0 $\pm$ 31.8
1	2	4.5 $\pm$ 0.4	0.25	20	63	59.0 $\pm$ 32.5
4	2	10.2 $\pm$ 3.9	0.38	60	282	46.2 $\pm$ 9.4
9	2	2.9 $\pm$ 0.5	0.5	80	139	56.0 $\pm$ 0
14	1	2.8 $\pm$ 1.0	0	0	27	84.5 $\pm$ 30.0
Phase II						
1	4	1.6 $\pm$ 2.3	0.14	25	17	63.3 $\pm$ 19.6
4	8	3.0 $\pm$ 0.1	0.29	50	130	38.0 $\pm$ 0
9	8	2.5	0	0	18	51.3 $\pm$ 5.4

($\mu\text{g}/350'$)

Tab. 8: Therapiephase I und II des Patienten KC - Verlauf von LH-Basalsekretion (BS), Pulsrate (PR), Pulseffektivität (PE), Testosteron- und mittlerer PRL-Konzentration.

Anschließend an die zweite Therapiephase wurde der Patient mit HCG (3 x 2500 I.E./Woche) weiterbehandelt. Darunter kam es zu einer Normalisierung des Testosteronspiegels mit Werten um 900 ng/dl und entsprechenden klinischen Veränderungen. Das Hodenvolumen nahm während der zehnwöchigen Gonadotropintherapie auf 8 ml beidseits zu.

Mit der Fragestellung, ob eine vorausgegangene Gonadotropintherapie eine sich anschließende pulsatile Gn-RH-Therapie günstig beeinflusst, begannen wir erneut eine Behandlung mit Gn-RH (s. Tab. 9).

Während dieser dritten Therapiephase gelang es erstmals, durch Gn-RH-Applikation bei diesem Patienten die Testosteronkonzentration in den Normbereich anzuheben, allerdings erst durch Erhöhung der Pulsdosis auf 16 μg und später auf 24 μg Gn-RH. Auffällig war ein zwischenzeitliches Absinken der Hormonparameter nach 10 Wochen.

Die klinische Wirksamkeit der Gn-RH-Therapie war möglicherweise aufgrund der niedrigeren Testosteronkonzentration geringer als die der HCG-Behandlung. Jedoch nahm das Hodenvolumen auf 12 ml beidseits zu.

Zeit (Wochen)	Dosis ($\mu\text{g}/120'$)	LH (mE/ml)		FSH (mE/ml)		Testosteron (ng/dl)	PRL ($\mu\text{E}/\text{ml}$)
		0'	30'	0'	30'		
vor Th.	-	1.9	-	1.1	-	126	19
3	4	4.3	4.7	1.5	1.7	-	37
4	8	8.6	17.9	1.1	1.5	-	184
5	16	6.0	9.8	0.9	2.1	-	322
8	16	8.8	12.4	1.2	1.9	143	319
10	24	3.0	-	0.5	-	-	32
12	24	9.4	15.6	2.1	3.8	-	555

Tab. 9: Therapiephase III des Patienten KC: Verlauf der LH- und FSH-Sekretion unmittelbar vor (0') sowie 30 min nach einem Gn-RH-Puls (30') und gleichzeitig zum Zeitpunkt 0' gemessene PRL- und Testosteron-Konzentration.

4.2.3. Patient GV (s. Abb. 14, 15 und 16)

Beim ersten Kontrolltest fanden sich höhere Gonadotropinspiegel als bei den anderen Patienten mit IHH oder Kallmann-Syndrom. Zudem traten während der 8 Stunden des Tests 2 LH-Pulse auf (PR: 0.25 P/h). Auch die Testosteronkonzentration lag mit 57 ng/dl etwas über dem Niveau der anderen Patienten mit IHH. Im Unterschied zu den Voruntersuchungen waren die PRL-Spiegel im Normbereich.

Unter einer Pulsdosis von 1 μg Gn-RH/90' war erst am Ende des Tests ein deutlicher Anstieg der LH-Sekretion zu registrieren. Wie wir im nachhinein rekonstruieren konnten, hatte der Patient zu dieser Zeit geschlafen. Mit Pulsdosen von 2, 4 und 8 $\mu\text{g}/90'$ kam es zu gesteigerter und pulsatiler LH-Sekretion mit entsprechender Zunahme der Testosteronfreisetzung.

Das Hodenvolumen des Patienten nahm von 5 auf 15 ml zu. Bei Therapieende war der Penis normal groß und die Sexualbehaarung voll entwickelt. Außerdem verstärkte sich der Bartwuchs, und es trat Akne auf. Ein Spermogramm ergab jedoch eine Azoospermie.

Nach einer zweimonatigen Pause begannen wir eine Therapie mit HCG (3 x 2500 I.E./Woche) und nach 4 Wochen zusätzlich HMG (3 x 500 I.E./Woche), worunter Testosteron auf Werte über 900 ng/dl anstieg. Ein Spermogramm nach viermonatiger HCG/HMG-Behandlung zeigte eine

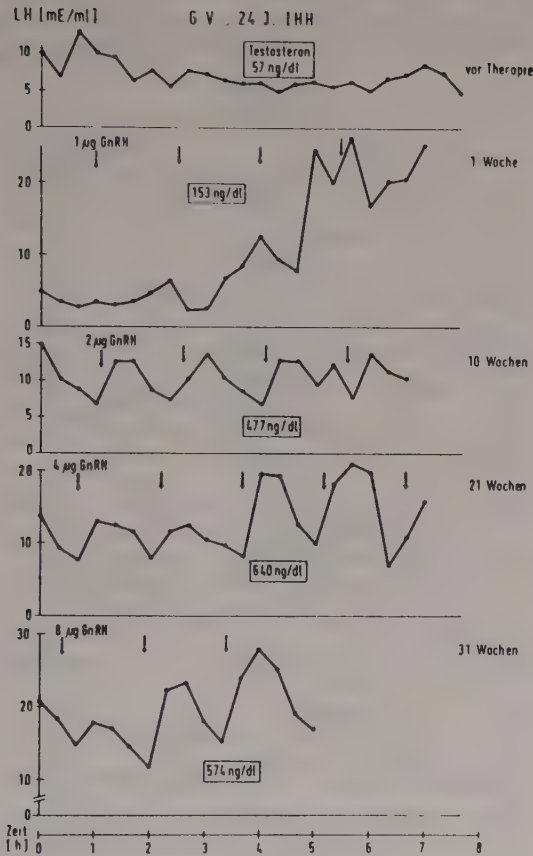


Abb. 14: Verlauf der LH-Sekretion des Patienten GV unter Gn-RH-Therapie

Oligospermie (1×10^6 Spermien/ml).

Bemerkenswert erscheint, daß sich bei diesem Patienten sowohl unter Gn-RH- als auch unter HCG/HMG-Behandlung stark erhöhte Östadiolspiegel fanden (70.2 bzw. 128 pg/ml).

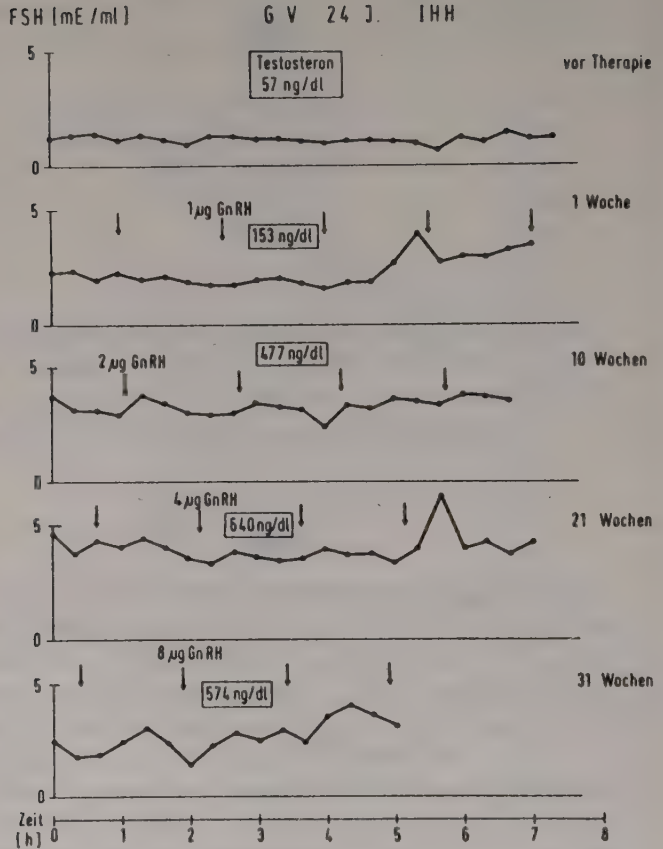


Abb. 15: Verlauf der FSH-Sekretion des Patienten GV unter Gn-RH-Therapie

PRL befand sich beim Kontrolltest vor Therapie auf hohem Niveau, war aber noch kleiner als 500 μ E/ml. Im Verlauf der Gn-RH-Therapie sank die mittlere PRL-Konzentration zunächst ab. Auffällig war der Anstieg der PRL-Sekretion am Ende des Kontrolltests nach 1 Woche während des Schlags. Nach 21 Wochen Behandlungszeit hatte die PRL-Sekretion wieder zugenommen (bis 845 μ E/ml) und zeigte eine deut-

liche Pulsatilität. Beim nächsten Kontrolltest waren die PRL-Spiegel wieder auf normale Werte abgesunken, und es zeigte sich nur noch ein angedeutetes Spiking.

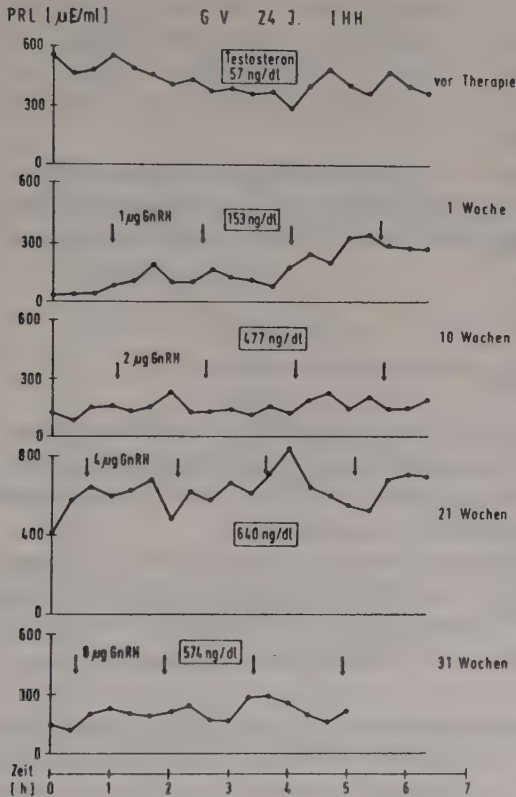


Abb. 16: Verlauf der PRL-Sekretion des Patienten GV unter Gn-RH-Therapie

Zeit (Wochen)	Dosis ($\mu\text{g}/90'$)	BS($\bar{x} \pm$ SD) (mE/ml)	PR (P/h)	PE (%)	Testosteron (ng/dl)	PRL($\bar{x} \pm$ SD) ($\mu\text{E}/\text{ml}$)
vor Th.		7.2 $\pm$ 1.9	0.29		57	407.2 $\pm$ 93.6
1	1	12.8 $\pm$ 10.2	0.14	25	153	164.5 $\pm$ 98.6
10	2	7.2 $\pm$ 0.5	0.57	100	477	154.8 $\pm$ 39.4
21	4	8.9 $\pm$ 1.9	0.57	100	640	618.0 $\pm$ 94.6
31	8	14.7 $\pm$ 2.1	0.40	66.6	574	208.9 $\pm$ 45.5

Tab. 10: Verlauf von LH-Basalsekretion (BS), Pulsrate (PR), Pulseffektivität (PE), Testosteron- und mittlerer PRL-Konzentration des Patienten GV unter Gn-RH-Therapie.

4.2.4. Patient NB (s. Abb. 17, 18 und 19)

Vor Therapie fanden sich niedrige Gonadotropinspiegel ohne Pulsaktivität. Die Testosteronkonzentration lag im präpubertären Bereich (20 ng/dl). Die PRL-Sekretion war bis auf einen wohl streßbedingten Anstieg zu Beginn des Tests unauffällig.

Bei diesem Patienten führte erst eine Erhöhung der Pulsdosis von 4 μg auf 8 und 16 μg Gn-RH zu einem Anstieg der Gonadotropinsekretion. Dieser Effekt war jedoch nur kurzzeitig nachweisbar. Auch eine Steigerung der Pulsdosis auf 24 μg erbrachte keine bessere Wirkung.

Die Testosteronkonzentration lag während der gesamten Therapie um 20 ng/dl. Hodenvolumen und die übrigen Geschlechtsmerkmale blieben unverändert. Auch subjektiv bemerkte der Patient keinen Effekt der Behandlung. Deshalb wurde die Therapie nach 12 Wochen beendet.

Unter Gn-RH-Applikation war ein Anstieg der vor Behandlung auf niedrigem Niveau liegenden mittleren PRL-Konzentration zu beobachten.

Anschließend wurde eine HCG-Therapie (2 x 2500 I.E./Woche) eingeleitet. Nach dreimonatiger Behandlung war die Testosteronkonzentration auf 592 ng/dl angestiegen und blieb bei weiteren Kontrollen in diesem Bereich. Das Hodenvolumen betrug nach 7 Monaten Therapie mit HCG 8 ml beidseits.

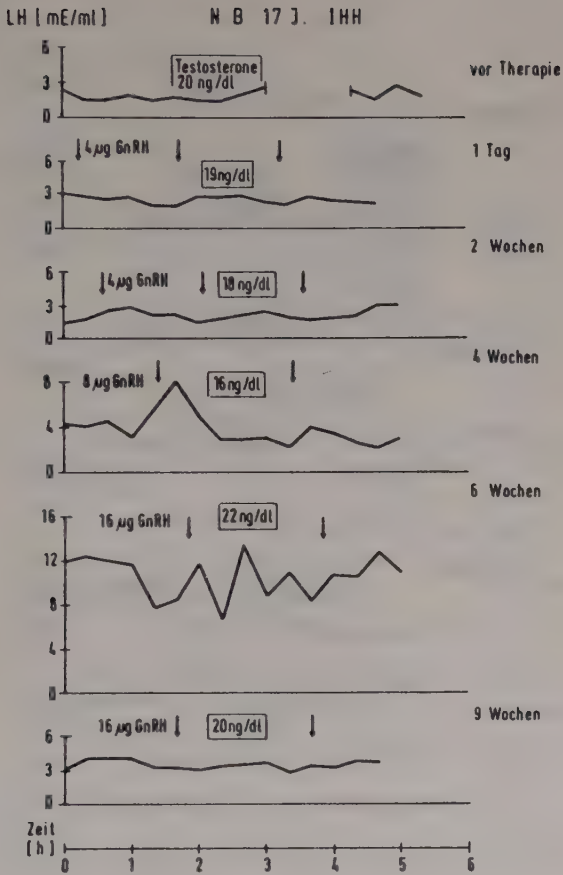


Abb. 17: Verlauf der LH-Sekretion des Patienten NB unter Gn-RH-Therapie

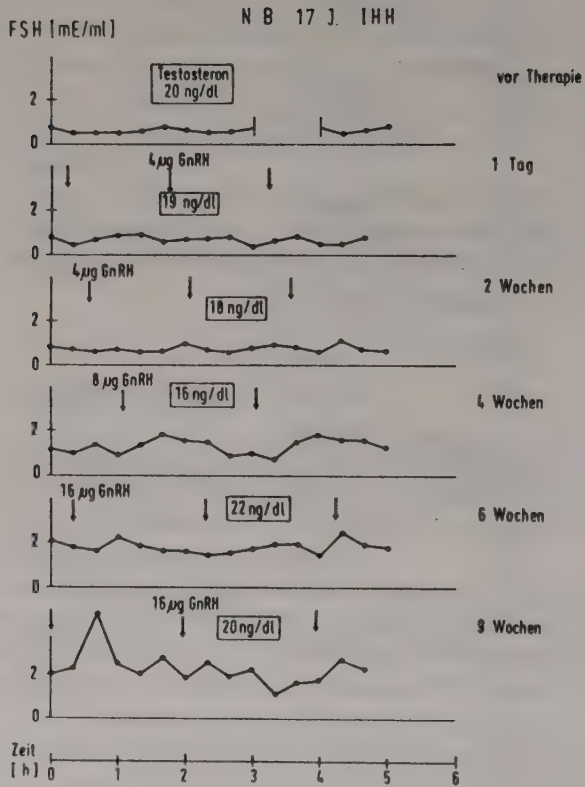


Abb. 18: Verlauf der FSH-Sekretion des Patienten NB unter Gn-RH-Therapie

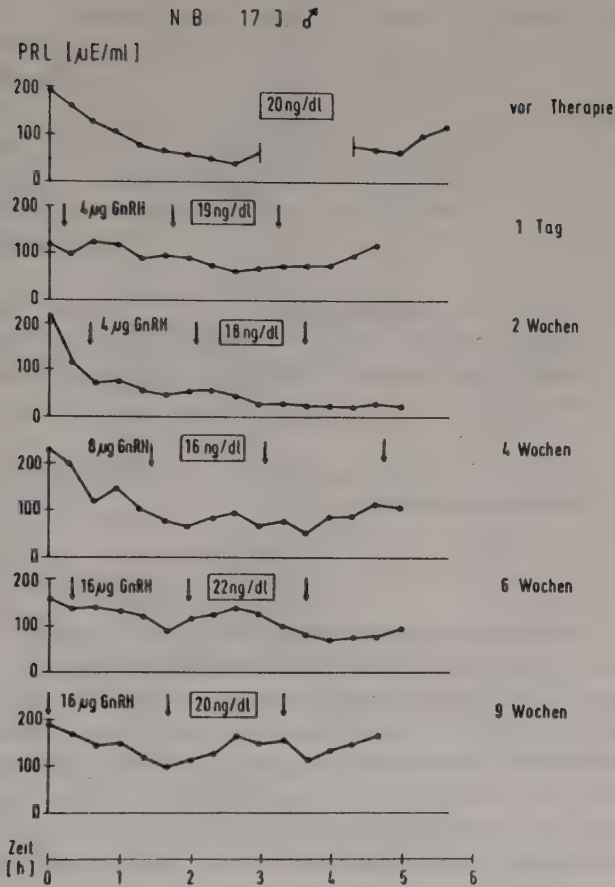


Abb. 19: Verlauf der PRL-Sekretion des Patienten NB unter Gn-RH-Therapie

Zeit (Wochen)	Dosis ($\mu\text{g}/120'$)	BS($\bar{x} \pm \text{SD}$) (mE/ml)	PR (P/h)	PE (%)	Testosteron (ng/dl)	PRL($\bar{x} \pm \text{SD}$) ($\mu\text{E}/\text{ml}$)
vor Th.		1.9 $\pm$ 0.5	0		20	89.5 $\pm$ 44.6
1 Tag	4	2.3 $\pm$ 0.4	0	0	19	89.9 $\pm$ 22.0
2	4	1.9 $\pm$ 0.7	0	0	18	66.7 $\pm$ 44.8
4	8	2.7 $\pm$ 0.6	0.2	50	16	104.2 $\pm$ 10.2
6	16	9.8 $\pm$ 3.0	0	0	22	109.4 $\pm$ 28.3
9	16	3.1 $\pm$ 0.1	0	0	20	138.3 $\pm$ 24.2

Tab. 11: Verlauf von LH-Basalsekretion (BS), Pulsrate (PR), Pulseffektivität (PE), Testosteron- und mittlerer Prolaktinkonzentration des Patienten NB unter Gn-RH-Therapie.

4.3. Patienten mit Pubertas tarda oder konstitutioneller Entwicklungsverzögerung

4.3.1. Patient FW (s. Abb. 20, 21 und 22)

Bei diesem Patienten wurden beim Kontrolltest vor Therapie relativ hohe Gonadotropinspiegel ohne Pulsatilität gemessen. Als wesentlicher Unterschied zu den Patienten mit IHH bzw. Kallmann-Syndrom fand sich eine Testosteronkonzentration an der Untergrenze des Normbereichs für Erwachsene. Die PRL-Sekretion war unauffällig.

Während die Anfangsdosis von 2 μg Gn-RH keinen Effekt zeigte, fand sich nach 5 und 8 Wochen unter einer Pulsdosis von 4 μg Gn-RH eine gesteigerte LH-Basalsekretion mit z. T. deutlich ausgeprägter Pulsatilität (s. Tab. 12).

Die Testosteronkonzentration konnte allerdings durch die Gn-RH-Therapie kaum gesteigert werden. Lediglich beim letzten Kontrolltest war ein Anstieg auf 348 ng/dl feststellbar. Anfänglich kam es sogar zu einem Absinken der Testosteronspiegel bis 178 ng/dl.

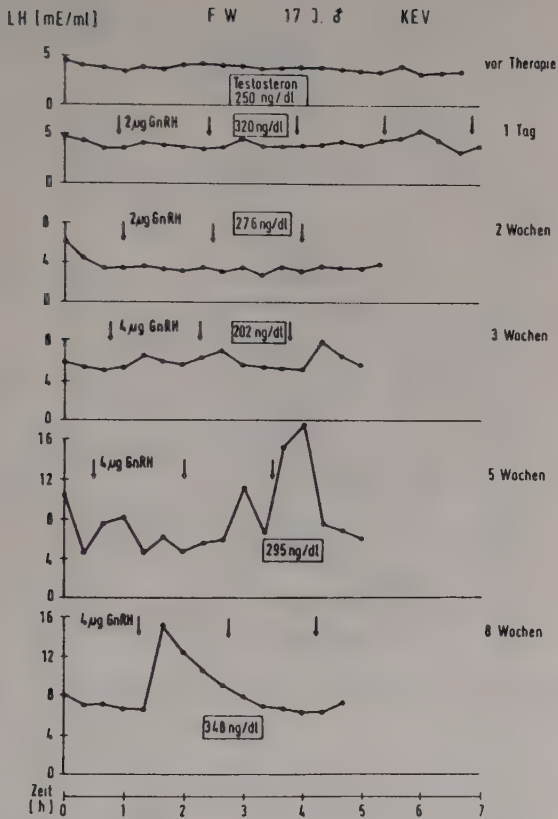


Abb. 20: Verlauf der LH-Sekretion des Patienten FW unter Gn-RH-Therapie

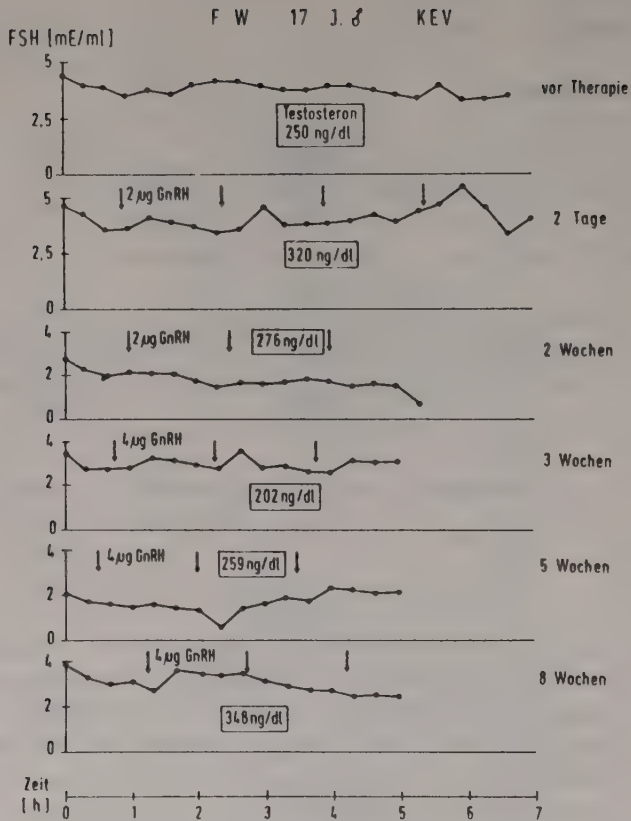


Abb. 21: Verlauf der FSH-Sekretion des Patienten FW unter Gn-RH-Therapie

Nach 9 Wochen wurde die pulsatile Gn-RH-Behandlung beendet. Es sollte abgewartet werden, ob durch die Gn-RH-Therapie ein selbständiger Pubertätsablauf induziert worden war.

Des Hodenvolumen hatte während der pulsatilen Gn-RH-Applikation von 6 auf 10 ml beidseits zugenommen. Außerdem vergrößerte sich der Penis des Patienten, und die Ausprägung der männlichen Körperbehaarung verstärkte sich.

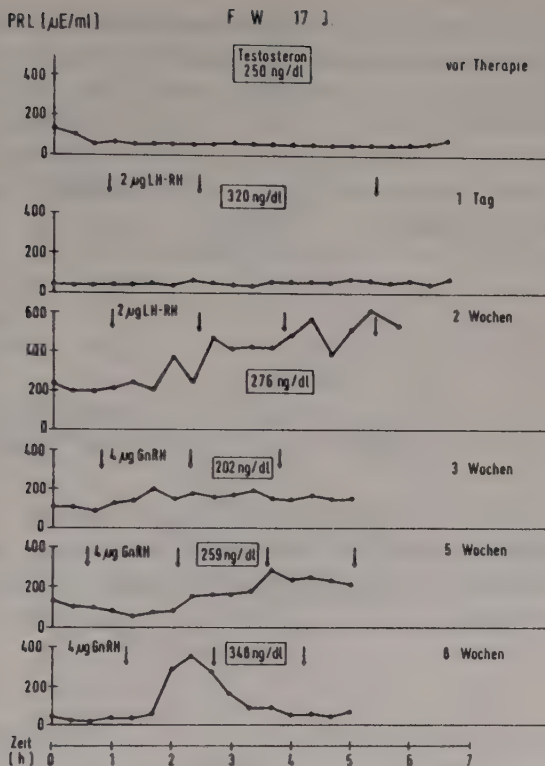


Abb. 22: Verlauf der PRL-Sekretion des Patienten FW unter Gn-RH-Therapie

Während die Prolaktinspiegel bei den ersten beiden Kontrolltests an der unteren Nachweisgrenze lagen, fanden sich im weiteren Verlauf deutlich gesteigerte PRL-Konzentrationen mit Werten bis ca. 600 μ E/ml. Dabei war vor allem beim Test nach 2 Wochen eine deutliche Pulsatilität erkennbar.

Bei einer Untersuchung etwa 5 Monate nach Therapieende bot der Patient klinisch und von den Laborparametern her ein unverändertes Bild. 3 Monate später fanden sich allerdings Anzeichen einer spontan verlaufenden Pubertät, wie vermehrte Sexualbehaarung, Stimmbruch und häufige Spontanerektionen. Das Hodenvolumen hatte auf 15 ml beidseits zugenommen. Der Eindruck einer normal verlauf-

fenden Pubertät wurde durch die Hormonanalytik bestätigt: LH: 4.7 mE/ml; FSH: 7.1 mE/ml; Testosteron: 380 ng/dl.

Zeit (Wochen)	Dosis ($\mu\text{g}/90'$)	BS ($\bar{x} \pm \text{SD}$) (mE/ml)	PR (P/h)	PE (%)	Testosteron (ng/dl)	PRL ($\bar{x} \pm \text{SD}$) ($\mu\text{E}/\text{ml}$)
vor Th.		3.8 $\pm$ 0.3	0		250	57.3 $\pm$ 21.6
1	2	3.8 $\pm$ 0.4	0	0	320	69.7 $\pm$ 2.4
2	2	3.3 $\pm$ 0.2	0	0	276	373.6 $\pm$ 135.1
3	4	5.3 $\pm$ 0.4	0.2	33.3	202	154.1 $\pm$ 30.8
5	4	5.4 $\pm$ 1.2	0.6	100	259	142.1 $\pm$ 60.4
8	4	6.9 $\pm$ 0.8	0.2	33.3	348	124.9 $\pm$ 97.7

Tab. 12: Verlauf von LH-Basalsekretion (BS), Pulsrate (PR), Pulseffektivität (PE), Testosteron- und mittlerer PRL-konzentration beim Patienten FW während der Gn-RH-Therapie.

4.3.2. Patient KA (s. Abb. 23)

Es wurden nur zwei mehrstündige Kontrolltests durchgeführt. Vor Therapie fand sich eine LH- und FSH-Sekretion ohne Pulsatilität. Die Testosteronkonzentration lag jedoch etwas über dem präpubertären Bereich (78 ng/dl). PRL befand sich im Normbereich.

Nach der letzten Blutentnahme wurde dem Patienten der Zykloamat angelegt, der alle 120 min 4 μg Gn-RH injizierte. Am nächsten Tag wurde wieder ein Kontrolltest durchgeführt. Der Verlauf der LH-Freisetzung zeigte bereits eine schwach ausgeprägte Pulsatilität (PR: 0.4 P/h). Auffällig war besonders der schnelle Anstieg der Testosteronkonzentration auf 200 ng/dl. Nach 3 Wochen Gn-RH-Therapie wurden folgende Basalspiegel bestimmt: LH: 5.1 mE/ml; FSH: 1.9 mE/ml; Testosteron 260 ng/dl.

Das Hodenvolumen hatte in den 3 Wochen von 6 auf 10 ml zugenommen. Die Geschlechtsbehaarung war vermehrt, und der Patient berichtete über Spontanerektionen. Wegen dieses guten Ansprechens auf die

Gn-RH-Applikation wurde die Therapie beendet, um eine jetzt möglicherweise spontan ablaufende Pubertät abzuwarten.

Nach 6 Wochen hatten Hodenvolumen (auf 12 ml beidseits) und Sexualbehaarung weiter zugenommen. Auch die Laborwerte sprachen für eine normal verlaufende Pubertät: LH: 4.2 mE/ml; FSH: 3.3 mE/ml; Testosteron: 320 ng/dl.

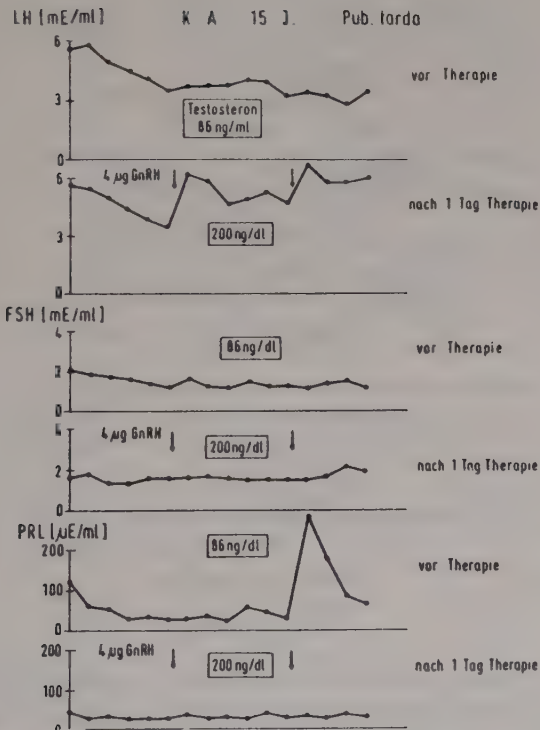


Abb. 23: Verlauf der LH-, FSH- und PRL-Sekretion des Patienten KA vor und am ersten Tag der Gn-RH-Therapie

4.3.3. Patient BW (s. Abb. 24, 25 und 26)

Vor Therapiebeginn zeigte die LH-Sekretion angedeutete Pulsatilität, d.h. langsame Konzentrationsanstiege mit kleiner Amplitude. Die gemessenen LH- und FSH-Spiegel lagen bereits im sicheren Normbereich für Erwachsene. Testosteron befand sich mit 356 ng/dl ebenfalls im unteren Normbereich.

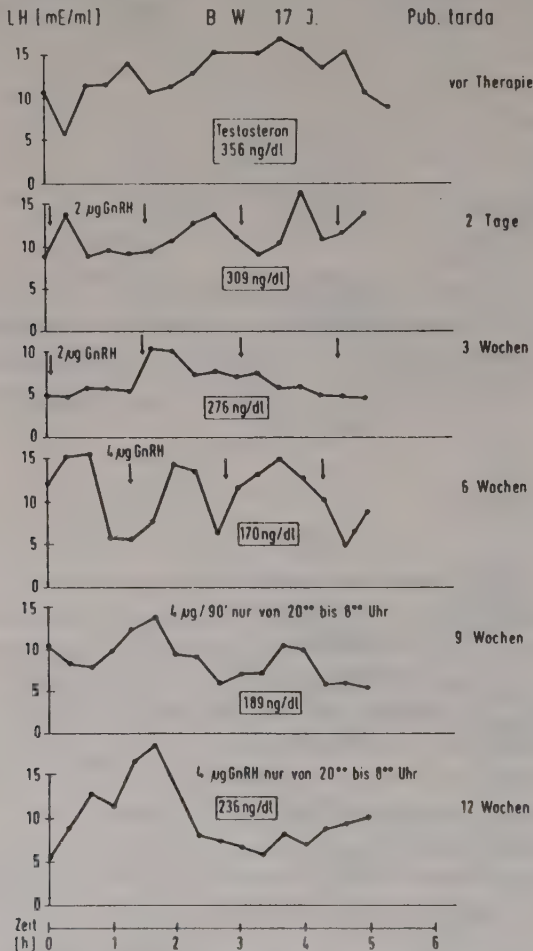


Abb. 24: Verlauf der LH-Sekretion des Patienten BW unter Gn-RH-Therapie

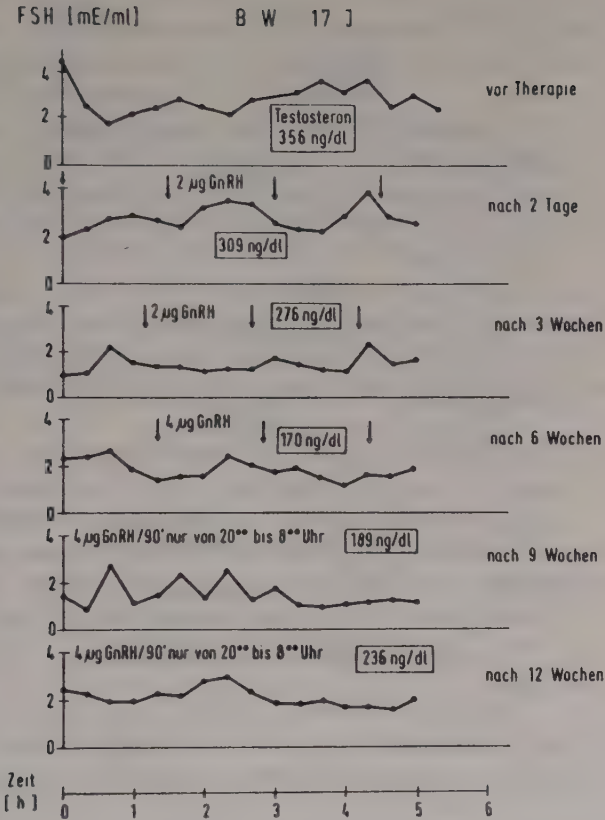


Abb. 25: Verlauf der FSH-Sekretion des Patienten BW unter Gn-RH-Therapie

Die Gn-RH-Therapie wies bei diesem Patienten keinen eindeutig positiven Effekt auf. Während beispielsweise nach 3 Wochen kein Einfluß der Gn-RH-Pulse zu erkennen war, fand sich nach 6 Wochen eine ausgeprägte Pulsatilität. In den letzten Wochen der Behandlung wurde Gn-RH nur nachts, d.h. von ca. 20⁰⁰ bis ca. 7⁰⁰ Uhr, appliziert. Unter diesem Therapieschema lagen die basalen LH-Spiegel

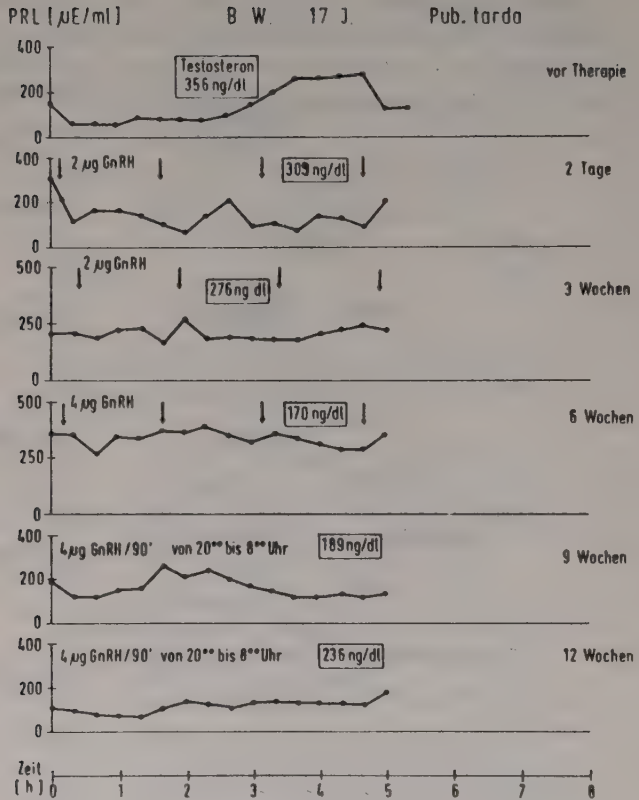


Abb. 26: Verlauf der PRL-Sekretion des Patienten BW unter Gn-RH-Therapie

auch tagsüber, also ohne exogene Stimulation, bei ca. 10 mE/ml und zeigten einzelne Pulse.

Die FSH-Sekretion schien von der Therapie unbeeinflusst zu bleiben, wohingegen die Testosteronspiegel zu Beginn der Behandlung sogar etwas abfielen. Zum Zeitpunkt der deutlichsten LH-Pulsaktivität wurde mit 170 ng/dl die niedrigste Testosteronkonzentration gemessen.

PRL lag bei allen Untersuchungen unter 500 $\mu\text{E}/\text{ml}$. Während der Gn-RH-Therapie kam es zu einem Anstieg der mittleren PRL-Konzentration. Unter den nur nachts gegebenen Gn-RH-Pulsen lagen die PRL-Spiegel im selben Bereich wie vor Therapie. Eine ausgeprägte Pulsaktivität der PRL-Sekretion war nicht zu erkennen.

Unter der Gn-RH-Behandlung nahm das Hodenvolumen auf 11-12 ml links und 12-13 ml rechts zu. Insgesamt konnte eine geringfügige Zunahme von Penisgröße und Sexualbehaarung festgestellt werden. Subjektiv bemerkte der Patient ein gehäuftes Auftreten von Spontanerektionen.

Die Therapie wurde nach 13 Wochen beendet, da einerseits die Kontrolltests vor Therapie und während der nächtlichen Gn-RH-Applikation auf eine bereits selbständig ablaufende Pubertät hinwiesen und andererseits kein eindeutig positiver Effekt der Behandlung zu erkennen war.

5 Monate nach Therapieende wurde eine Nachuntersuchung des Patienten vorgenommen. Seine Entwicklung war weiter fortgeschritten. Das Hodenvolumen betrug ca. 14-15 ml links und 16-17 ml rechts. Die Sexualbehaarung hatte zugenommen und Bartwuchs war aufgetreten. Ein Spermiogramm ergab allerdings eine Oligospermie ($2.5 \times 10^6/\text{ml}$). Endokrinologisch ergaben sich folgende Werte: LH: 8.3 mE/ml; FSH: 3.0 mE/ml; Testosteron: 322 ng/dl.

Zeit (Wochen)	Dosis ($\mu\text{g}/90'$)	BS($\bar{x} \pm \text{SD}$) (mE/ml)	PR (P/h)	PE (%)	Testosteron (ng/dl)	PRL($\bar{x} \pm \text{SD}$) ($\mu\text{E}/\text{ml}$)
vor Th.		12.5 $\pm$ 1.7	0.2		356	142.8 $\pm$ 72.6
2 Tage	2	9.5 $\pm$ 1.0	0.4	66.6	309	138.0 $\pm$ 60.5
3	2	6.3 $\pm$ 0.9	0.2	33.3	276	257.6 $\pm$ 93.9
6	4	7.4 $\pm$ 2.5	0.6	100	170	334.8 $\pm$ 35.5
9	4	9.2 $\pm$ 2.0	0.4		189	165.6 $\pm$ 46.2
		(nur nachts)				
12	4	10.2 $\pm$ 3.6	0.2		236	118.9 $\pm$ 33.6
		(nur nachts)				

Tab. 13: Verlauf von LH-Basalsekretion (BS), Pulsrate (PR), Pulseffektivität (PE), mittlerer PRL- und Testosteronkonzentration beim Patienten BW während der Gn-RH-Therapie

4.4. Therapie und Untersuchungsergebnisse nach Beendigung der pulsatilen Gn-RH-Behandlung

Die Dauertherapie für Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus besteht in der Substitution mit Testosteronpräparaten, wie beispielsweise das oral wirksame Testosteronundecanoat (Andriol[®]) oder das intramuskulär zu verabreichende Testosteronönanthrat (Testoviron[®] Depot). Unter der Therapie mit Testosteron kam es bei allen Patienten zur weiteren Virilisierung.

Das Hodenvolumen der Patienten mit Kallmann-Syndrom bzw. IHH hatte sich, wie einige Monate nach Beendigung der Gn-RH-Therapie festgestellt wurde, um 1 - 4 ml zurückgebildet, schien im folgenden aber konstant zu sein. Es lag bei allen wirksam behandelten Patienten über den Werten vor Therapie. Die Testisgröße der Patienten mit Pubertas tarda oder KEV war unverändert oder hatte weiter zugenommen, was zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose beitrug (s. Tab. 15).

4.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Gn-RH-Therapie war bei 3 von 6 Patienten mit Kallmann-Syndrom bzw. IHH (GS, WH und GV) als effektiv zu bezeichnen, da sie eine pulsatile Gonadotropinsekretion mit adäquatem Testosteronanstieg bewirkte.

Beim Patienten WH führte die Reduktion der Pulsdosis nach 6 Wochen zu einer Abnahme der therapeutischen Wirksamkeit. Unter Beibehaltung oder Steigerung der Pulsdosis wäre in diesem Fall angesichts des guten Ansprechens auf die Gn-RH-Therapie wohl ein anhaltend guter Effekt zu erzielen gewesen.

Ein partieller IHH liegt offenbar bei GV vor. Dafür sprechen die relativ hohen Gonadotropinspiegel mit angedeuteter Pulsatilität vor Therapie. Eine endogene Gn-RH-Sekretion zeigte sich bei diesem Patienten auch am deutlichen Anstieg von LH und FSH während des Schlafs. Das Vorliegen eines partiellen IHH würde vielleicht auch erklären, warum GV bereits auf Pulsdosen von 1 und 2 µg Gn-RH ansprach.

Eine Spermiogenese konnte allerdings in keinem Fall induziert werden. GV war der einzige Patient, bei dem eine effektive Gn-RH-

Therapie über mehr als drei Monate durchgeführt wurde. Allerdings fand sich im Spermogramm eine Azoospermie.

Bei einem Patienten (DA) führte die Behandlung mit Gn-RH zwar zu Anstieg und Pulsatilität der LH-Freisetzung, aber nicht zu einer Normalisierung der Testosteronkonzentration.

In 2 Fällen (KC und NB) war die Therapie nur kurzzeitig wirksam oder wies Phasen mit nachlassender Effektivität auf. Beim Patienten NB fand sich im Gegensatz zu KC auch unter pulsatiler Gonadotropin-freisetzung kein Anstieg der Testosteronsekretion.

Die Verdachtsdiagnose einer Pubertas tarda bzw. KEV bestätigte sich in allen 3 Fällen durch den späteren spontanen Ablauf der Geschlechtsentwicklung. Bei einem Patienten (KA) gelang es durch pulsatile Gn-RH-Applikation, einen selbständigen Pubertätsablauf zu induzieren. In den beiden anderen Fällen (FW und BW) ist der Einfluß der Behandlung schwierig zu beurteilen, da zwischen Therapieende und dem Pubertätsschub mehrere Monate lagen.

Der Mittelwert der PRL-Spiegel befand sich vor Therapie bei 7 Patienten unter 100 $\mu\text{E/ml}$. Die PRL-Sekretion von BW lag im Bereich erwachsener Männer. Der Patient GV hatte eine erhöhte durchschnittliche PRL-Konzentration, die allerdings noch unter 500 $\mu\text{E/ml}$ lag.

Unter Gn-RH-Behandlung kam es bei 6 Patienten zu einem Anstieg der mittleren PRL-Konzentration, der in 5 Fällen mehr als 100% betrug (s. Tab. 14). Außerdem zeigte der PRL-Sekretionsverlauf von 5 Patienten während der Therapie ein vermehrtes Auftreten von Sekretionsspiques, die aber in keiner konstanten Beziehung zu den exogenen Gn-RH-Pulsen standen. Bei 3 Patienten führte die Gn-RH-Therapie zu keinem (KC und KA) oder nur zu einem schwachen Anstieg (NB) der PRL-Sekretion. Bei KA wurde die PRL-Freisetzung jedoch lediglich am ersten Tag der Therapie kontrolliert, was eine Aussage über den Einfluß von Gn-RH nicht zuläßt.

Der Patient GV bot während eines Kontrolltests PRL-Spiegel, die teilweise über 500 $\mu\text{E/ml}$ lagen und eine ausgeprägte Pulsatilität zeigten. Bei diesem Patienten waren aber bereits vor Therapie mehrmals erhöhte PRL-Konzentrationen gefunden worden.

Abschließend eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse in 2 Tabellen:

Patient \ Dosis/Zeit	GS	DA	WH	KC	GV	NB	FW	KA	EW
1ug/90'					+				
2ug/90'	++	+	+	(++)	++		∅		+
4ug/90'	++	++	++	(+)	++		++		++
4ug/120'		+		(+)		∅		++	
8ug/90'				(+)	++				
8ug/120'		++		++		+			
8ug/350'*				∅					
16ug/120'		++		++		(++)			
24ug/120'				++		+			

Tab. 14: Effekt aller von uns verwendeten Dosis-Frequenz-Kombinationen (ug Gn-RH/min) auf die LH-Sekretion bei den einzelnen Patienten.

Zeichenerklärung:

- + = gering gesteigerte LH-Basalsekretion ohne deutliche Pulsatilität
- ++ = erhöhte LH-Basalsekretion mit ausgeprägter Pulsatilität
- (+) (++) = nur kurzzeitig nachweisbarer Effekt
- ∅ = ohne Einfluß auf die LH-Sekretion
- * = stellvertretend für alle anderen Dosis-Frequenzkombinationen mit einer Intervalldauer von 150 oder 350 min.

Patient	Diagnose	LH-BS (mE/ml)		PRL (µE/ml)		Testosteron (ng/dl)		Hodenvolumen (ml)	
		vor Th.	unter Th.	vor Th.	unter Th.	vor Th.	unter Th.	vor Th.	nach Th. Mon. n. Th.
GS	Kallm.-S.	1.8	18.1	81.2	328.5	34	777	2	12 (4) 8
DA	Kallm.-S.	2.1	8.7	55.3	137.9	31	160	1	4 (4) 2
WH	IHH	4.9	6.8.	49.0	100.7	24	289	4	10
KC	IHH	0.8	10.2	80.0	84.5	29	555	2	12 *
GV	IHH	7.2	14.7	407.2	618.0	57	640	5	15 (3) 12
NB	IHH	1.9	9.8	89.5	138.3	23	22	2	2 (3) 2
FW	KEV	3.8	6.9	57.3	373.6	250	348	6	10 (8) 15
KA	Pub.tarda	4.0	5.1	79.7	31.2	86	260	6	10 (2) 12
BW	Pub.tarda	12.5	10.2	142.8	334.8	356	309	8	12 (5) 15

Tab. 15: Einfluß der pulsatilen Gn-RH-Therapie auf LH-Basalsekretion (LH-BS), mittlere Prolaktin- und Testosteronkonzentration. Das Hodenvolumen wird vor, unmittelbar nach und einige Monate nach Therapie angegeben. Die Werte unter Therapie stellen immer die erreichten Maximalkonzentrationen dar.

(* Patient steht noch unter HCG/HMG-Behandlung)

5. DISKUSSION

5.1. Allgemeines zur pulsatilen Gn-RH-Therapie

Aus den in der Einleitung gemachten Ausführungen folgt, daß die physiologische Regulation der Gn-RH- und Gonadotropinsekretion wesentlich komplexer und differenzierter abläuft, als sie durch exogene, pulsatile Gn-RH-Applikation simuliert werden kann.

Viele offene Fragen bestehen auch noch bezüglich der Pathophysiologie des idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus. Mit zunehmender Erfahrung mit der diagnostischen und therapeutischen Anwendung von Gn-RH wird die Heterogenität dieses Krankheitsbildes immer evidenter.

Nach einer i.v. Bolusinjektion von Gn-RH finden sich unterschiedliche Reaktionen der Gonadotropinfreisetzung (10). Boyar et al. konnten zeigen, daß der Grad des Gn-RH-Mangels verschieden stark ausgeprägt sein kann, wobei ein Anstieg der LH- und Testosteronsekretion vor allem während des Schlafs auftrat (18). Leyendecker und Wildt teilen die hypothalamische Amenorrhoe bei ihren Patientinnen nach Clomiphen-, Gestagen- und Gn-RH-Test in verschiedene Schweregrade ein (57). Alle bisherigen Veröffentlichungen über die pulsatile Gn-RH-Therapie beim Mann und auch diese Arbeit erbrachten bei den einzelnen Patienten große individuelle Unterschiede bezüglich der Effektivität und des Sekretionsverhaltens von Gonadotropinen und Testosteron (30, 41, 67).

5.2. Frequenz der Gn-RH-Pulse

Die chronisch-intermittierende Gn-RH-Behandlung wird im allgemeinen in Pulsintervallen von 90 oder 120 min durchgeführt, was der durchschnittlichen physiologischen Frequenz entspricht (s. 1.1.3.). In dieser Arbeit, wie auch in anderen Veröffentlichungen (30, 41, 57, 66), konnte gezeigt werden, daß mit diesen beiden Frequenzen eine wirksame Stimulation möglich ist. Wir fanden, wie Miller et al. (66), keinen Unterschied in der Effektivität bei Patienten, die mit beiden Pulsintervallen therapiert wurden.

Delemarre van de Wal berichtet, daß bei 2 Patienten die effektivste und teilweise überschießende Gonadotropinsekretion mit einem Pulsabstand von 45 min (im Vergleich zu 90 und 180 min) induziert wurde (30). Von Donald et al. wurde ein Patient mit einer einstündigen Frequenz erfolgreich therapiert (32).

Eine Verlängerung der Pulsfrequenz auf 150 oder 350 min, wie wir es in einem Fall (KC) erprobten, führte nur zu einem Anstieg der FSH-Sekretion bei gleichzeitig niedrigen LH-Spiegeln, was auch von Delemarre van de Wal unter einem Intervall von 150 min beobachtet wurde (30).

Demzufolge scheint bei geringer Wirksamkeit der Therapie eine Verlängerung der Pulsabstände nutzlos, wohingegen eine Verkürzung auf 45 oder 60 min möglicherweise die Effektivität steigern kann.

5.3. Gn-RH-Pulsdosis

Von größerer Wichtigkeit als die Frequenz scheint die Dosierung der Gn-RH-Pulse zu sein. Anfängliche Therapieversuche mit Injektionen hoher Gn-RH-Dosen bzw. eines Analogons ein- oder mehrmals täglich hatten nur geringen Erfolg, da sie eine Desensitisierung der Hypophyse bewirkten (19, 80). Da Hoffmann et al., die als erste eine Gn-RH-Langzeittherapie bei Männern durchführten, nur Pulsdosen bis maximal 25 ng/kg Körpergewicht gebrauchten, reduzierten wir zu Beginn dieser Arbeit unsere Anfangsdosis von 4 bzw. 2 µg Gn-RH je Puls, um eine solche Down-Regulation zu vermeiden (41). Diese Maßnahme führte jedoch zum Absinken der Gonadotropinspiegel.

Mittlerweile liegen Berichte über erfolgreiche pulsatile Gn-RH-Therapie mit Dosen von 1 µg subkutan bis 20 µg intravenös vor. Dabei ist zu berücksichtigen, daß nach intravenöser Applikation von Gn-RH etwa 4- bis 5-fach höhere Serumkonzentrationen als nach subkutaner Gabe der gleichen Dosis erreicht werden (65). Die Gefahr einer Desensitisierung der Hypophyse besteht demnach mit den von uns verwendeten Pulsdosen (bis 24 µg subkutan) nicht.

Als geeignete Anfangsdosis erachten wir 4 µg Gn-RH je Puls. Einige Patienten scheinen jedoch eine höhere Pulsdosis für eine ausreichende Gonadotropinsekretion zu benötigen. Wir beenden die Therapie, falls sich unter einer Dosis von 24 µg Gn-RH je Puls keine effektive Gonadotropinfreisetzung erreichen läßt.

5.4. Gn-RH-Resorptionsstörung

Die Gn-RH-Resorption aus der Subkutis erfolgt verzögert, die Maximalkonzentration im peripheren Blut wird nach 5-10 min erreicht, wobei im Gegensatz zur intravenösen Applikation kein scharfer Konzentrationsgipfel auftritt. Nach subkutaner Injektion der gleichen Menge Gn-RH bei verschiedenen Personen weisen die gemessenen Gn-RH-Konzentrationen im Serum große individuelle Unterschiede auf (65).

Entsprechend berichten Leyendecker und Menon et al. über Patientinnen, die nach chronisch-intermittierender, intravenöser Gn-RH-Therapie ovulierten, wohingegen eine subkutane Behandlung erfolglos verlaufen war (57, 65).

Auch bei unseren Patienten ist möglicherweise die Variabilität der Gn-RH-Resorption für das unterschiedliche Ansprechen auf dieselbe Pulsdosis mitverantwortlich. Eine zwischenzeitliche Resorptionsstörung könnte auch das Auftreten niedriger, unstimulierter Gonadotropinspiegel während einer eigentlich effektiven Therapie erklären, wie es beispielsweise bei KC der Fall war (s. Tab. 9). In diesem Zusammenhang ist es wichtig, nochmals auf die Bedeutung des häufigen Wechsels der Injektionsstelle hinzuweisen. Eine diesbezüglich unzuverlässige Mitarbeit des Patienten könnte vielleicht der Grund einer ungleichmäßigen und ungenügenden Gn-RH-Resorption sein. Natürlich ist auch der Zyklomat laufend auf seine Funktionsfähigkeit hin zu überprüfen.

Wie schon erwähnt, erschien uns wegen der langen Therapiedauer bei Männern nur die subkutane Applikation vertretbar. Delemarre van de Wal führte allerdings eine ambulante intravenöse Behandlung bei männlichen Patienten ohne nennenswerte Komplikationen über mehrere Monate durch (30).

5.5. Funktionsstörung der Hypophyse

Obwohl als primäre Ursache des IHH eine unzureichende Gn-RH-Sekretion angesehen wird, scheinen einige Patienten zudem noch eine Funktionsstörung der gonadotropen Zellen aufzuweisen. So konnte beim Patienten KC nur jeweils zu Beginn der beiden ersten Therapiephasen eine Stimulation der Gonadotropinsekretion erreicht werden.

Beim Patienten NB führte die Therapie nur kurzzeitig zu gesteigerter LH- und FSH-Sekretion. Als Begründung für die geringe Therapieeffektivität wäre ebenso eine Gn-RH-Resorptionsstörung denkbar. Doch boten KC und NB auch nach einer i.v. Injektion von 100 µg Gn-RH nur einen schwachen Anstieg der Gonadotropine (s. Tab. 3). Morris et al. und Delemarre Van de Wal berichten über ähnliche Fälle, wobei von letzterer Gn-RH intravenös appliziert wurde (30, 67).

In einigen Fällen scheint das schlechte Ansprechen der gonadotropen Zellen auf die exogene Gn-RH-Stimulation jedoch nur ein Problem der ausreichenden Pulsdosis zu sein. Leyendecker und Wildt stellten fest, daß die zur Ovulationsauslösung benötigte Pulsdosis mit den von ihnen definierten Schweregraden der hypothalamischen Amenorrhoe korrelierte (57). Delemarre van de Wal gelang es, bei nachlassender Wirksamkeit der Behandlung durch massive Erhöhung der Pulsdosis von 2 auf 20 µg Gn-RH wieder eine gesteigerte und pulsatile Gonadotropinsekretion zu induzieren (30). Ebenso konnte beim Patienten KC während der dritten Behandlungsphase durch kontinuierliche Steigerung der Gn-RH-Dosis erstmals über einen längeren Zeitraum hinweg eine effektive Therapie durchgeführt werden.

Außerdem muß die schwache Stimulierbarkeit der Hypophyse durch Gn-RH kein irreversibler Zustand sein. Im Verlauf der Pubertät entwickelt sich die volle Funktionsfähigkeit der gonadotropen Zellen allmählich unter dem Einfluß einer kontinuierlich zunehmenden Gn-RH- und Steroidhormonsekretion. Möglicherweise verfügen die einzelnen Patienten über eine unterschiedlich stark ausgeprägte Restsekretion von Gn-RH, was zu verschiedenen Reifegraden der Hypophyse bei Therapiebeginn führt. Dafür spricht die prompte Reaktion der gonadotropen Zellen auch auf kleine Gn-RH-Dosen bei partiellem IHH, wie beispielsweise bei GV. Außerdem wird die Gn-RH-Therapie mit großem Erfolg bei Patienten angewendet, bei denen nach normaler Pubertätsentwicklung z.B. infolge eines Tumors ein sekundärer Hypogonadismus aufgetreten war (30, 41, 67, 106). Auch zeigten die Patienten DA und KC während der zweiten bzw. dritten Therapiephase eine zunehmende Ansprechbarkeit der Hypophyse auf die exogene Gn-RH-Stimulation, wobei in diesen Behandlungszyklen allerdings auch höhere Pulsdosen appliziert wurden.

5.6. Testikuläre Funktionsstörungen

Weiterhin zeigten 2 Patienten (DA und NB) trotz gesteigerter und pulsatiler Gonadotropinsekretion keinen adäquaten Anstieg der Testosteronkonzentration. Ähnliche Fälle werden auch von anderen Autoren geschildert (30, 41, 67). Bei DA führte auch eine HCG-Therapie nicht zu einer Normalisierung der Testosteronspiegel, wohingegen bei NB nach 3 Monaten HCG-Applikation eine Anhebung der Testosteronkonzentration in den Normbereich zu verzeichnen war. Bemerkenswert ist, daß bei DA ein beidseitiger Kryptorchismus bestanden hatte, der operativ korrigiert worden war. Bardin et al. und Santen et al. berichten über Patienten mit IHH und bilateralem Maldezensus, bei denen ebenfalls eine Behandlung mit HCG zu keiner Normalisierung der Testosteronkonzentration führte (3, 89).

Eine denkbare, aber wohl unwahrscheinliche Ursache für das Ausbleiben eines Testosteronanstiegs trotz normalisierter LH-Sekretion ist die direkte inhibierende Wirkung des exogenen Gn-RH auf die Leydig-Zellen. Am Testisgewebe von Ratten wurde gezeigt, daß Gn-RH dosisabhängig zu einer Reduktion von LH-Rezeptoren führt (42). Dieser Regulationsmechanismus, dessen Bedeutung noch unbekannt ist, wird physiologisch wohl eher durch im Hoden gebildetes Gn-RH ausgeübt als durch hypothalamisches Gn-RH, das im peripheren Kreislauf nur in sehr kleinen Konzentrationen auftritt. Es erscheint aber unverständlich, warum sich der hemmende Einfluß von Gn-RH auf die Leydig-Zellen nur bei einigen Patienten bemerkbar machen sollte.

Beim Patienten GV führte weder eine Gn-RH- noch eine HCG/HMG-Therapie zu einer ausreichenden Spermiogenese. Als Ursache dafür sind möglicherweise die bei mehreren Kontrollen stark erhöhten Östradiolspiegel anzusehen, da Östradiol eine direkt inhibierende Wirkung auf die Spermiogenese besitzt (47, 112).

5.7. Alternativen zur Gn-RH-Therapie

Als Alternativen zur pulsatilen Gn-RH-Therapie stehen HCG und verschiedene Testosteronpräparate zur Verfügung, um eine Virilisierung von Patienten mit IHH zu erreichen. Unserer Meinung nach sollte die Erstbehandlung dieser Patienten mit Gn-RH oder Gonadotropinen durchgeführt werden, da dadurch neben der Androgenisierung

auch eine Entwicklung des Hodenparenchyms erreicht wird. Davon erwarten wir uns ein besseres und schnelleres Ansprechen einer später bei Kinderwunsch durchzuführenden Therapie. Tatsächlich bildet sich, wie die Nachuntersuchungen unserer Patienten zeigten, das Hodenvolumen nach Beendigung der Gn-RH-Therapie zwar wieder zurück, bleibt aber im allgemeinen größer als vor Beginn der Behandlung (s. Tab. 15).

Zur Induktion der Spermiogenese besteht nur die Wahl zwischen pulsatiler Gn-RH- und kombinierter HCG/HMG-Behandlung, wobei die Gn-RH-Applikation für Patienten mit IHH oder Kallmann-Syndrom die kausale und somit physiologischere Therapieform darstellt. Bisher existiert keine Studie, die die Effizienz dieser beiden Behandlungsmethoden vergleicht. Lünenfeld und Schill geben die Erfolgsquote der HCG/HMG-Behandlung bezüglich einer kompletten Spermiogenese bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus mit 80% an (61, 99). Neuere Untersuchungen und unsere eigenen Ergebnisse lassen jedoch Zweifel an dieser hohen Erfolgsquote aufkommen (23, 32, 67, 101). Für die Gn-RH-Therapie liegt der Anteil der Patienten, bei denen eine Spermiogenese induziert werden konnte, derzeit unter 50%. Es ist aber prinzipiell möglich, durch Gn-RH eine ausreichende Spermiogenese zu erreichen (30, 41).

Auffällig ist ferner die Übereinstimmung aller Autoren (41, 51), daß bei gutem Ansprechen der Gn-RH-Therapie die pubertäre Entwicklung sehr schnell eintritt. So nahm beispielsweise das Hodenvolumen des Patienten GS innerhalb von 12 Wochen von 2 auf 12 ml zu. Als Ursache für diesen beschleunigten Pubertätsablauf ist wohl die sofort ganztägige pulsatile Stimulation mit z.T. supraphysiologischen Gn-RH-Dosen anzusehen.

Gn-RH und HCG/HMG-Therapie sollten allerdings nicht als strenge Alternativen betrachtet werden. Vielmehr scheint in einigen Einzelfällen eine Behandlungsform der anderen überlegen zu sein. Während bei den Patienten KC und NB die HCG-Therapie zumindest hinsichtlich der Virilisierung effektiver war, gibt es umgekehrt Patienten, bei denen nach langdauernder, erfolgloser HCG/HMG-Behandlung mit Gn-RH eine Spermiogenese induziert werden konnte (32, 67). Außerdem ist eine Kombination beider Therapieformen denkbar, wie es auch von uns in 2 Fällen (DA und KC) erprobt wurde.

5.8. Therapie von Patienten mit Pubertas tarda oder KEV

Weiterhin wandten wir die pulsatile Gn-RH-Therapie bei 3 Patienten an, bei denen der Verdacht auf eine Pubertas tarda bzw. KEV bestand.

Die Notwendigkeit zur Therapie dieser Normvariante wird allerdings häufig bestritten, und es wird für eine abwartende Haltung plädiert, da die Pubertät früher oder später spontan eintritt (20).

Jedoch gibt es bis heute keine zuverlässige Möglichkeit, zwischen echtem hypogonadotropem Hypogonadismus und einer Pubertas tarda zu unterscheiden, auch wenn einige Kriterien (s. Tab. 1) eine Verdachtsdiagnose ermöglichen. Die von Spitz et al. vorgeschlagene PRL-Bestimmung nach Stimulation mit TRH erlaubte, wie Tabelle 3 zeigt, weder bei unseren noch bei den Patienten von Moshang et al. eine sichere Zuordnung (68, 106).

Kürzlich veröffentlichten Ergebnissen von Partsch et al. zufolge soll eine pulsatile Gn-RH-Applikation über 36 Stunden mit anschließendem Gn-RH-Test eine Differentialdiagnose ermöglichen (75). Jedoch wird es auch mit dieser Methode schwierig sein, einen partiellen IHH von einer Pubertas tarda abzugrenzen. Somit besteht das Risiko, einen Patienten mit echtem Hypogonadismus über längere Zeit unbehandelt zu lassen, nur weil eine Pubertas tarda nicht auszuschließen ist.

Allerdings sollte auch bei Patienten, bei denen eine Pubertas tarda oder KEV z.B. aufgrund einer positiven Familienanamnese wahrscheinlich ist, etwa ab dem 15. Lebensjahr eine therapeutische Einflußnahme auf die Entwicklung versucht werden. Ehrhardt et al. konnten zeigen, daß bei Jugendlichen mit fehlender oder verzögerter Geschlechtsentwicklung zahlreiche psychische Schäden wie Störungen der Emotionalität und des Kontaktverhaltens, psychosomatische Beschwerden etc. auftreten können (33). Ob ein aufklärendes Gespräch mit dem Hinweis auf die später einsetzende Pubertät diese Problematik beseitigen kann, wie Butenandt meint (20), bleibt zu bezweifeln.

Die Richtigkeit der Gn-RH-Behandlung bei KEV wird weiterhin dadurch in Frage gestellt, daß beispielsweise Bierich als Ursache dieser Entwicklungsstörung eine Mindersekretion von hGH ansieht (14).

Eine Induktion der Pubertät durch Gn-RH gelang uns nur bei einem Patienten (KA). Die Gn-RH-Behandlung war beim Patienten FW nur kurzzeitig wirksam. Unter Gn-RH-Therapie kam es bei BW zwar einerseits zu verstärkter Pulsatilität der LH-Sekretion und zu einer Vergrößerung des Hodens, andererseits zu keiner Zunahme, sondern anfänglich sogar zu einem Absinken der Testosteronkonzentration. Bei diesem Patienten fand sich trotz Normalisierung des Testisvolumens eine Oligospermie. Möglicherweise besteht also zusätzlich ein testikulärer Defekt. Allerdings ist eine vollständige Spermiogenese erst in der zweiten Hälfte der Pubertät zu erwarten (82). Somit bleibt die weitere Entwicklung des Patienten abzuwarten, da eine Hodenbiopsie abgelehnt wurde.

Eine Induktion der Pubertät durch pulsatile Gn-RH-Therapie scheint, wie inzwischen auch von Aulitzky et al. bestätigt wurde, also prinzipiell möglich zu sein(1). Es bestehen jedoch diesbezüglich noch viele offene Fragen. Zudem ist unklar, ob die aufwendige Gn-RH-Applikation der bisher üblichen niedrigdosierten Testosteron- oder HCG-Behandlung überlegen ist.

5.9. Prolaktinsekretion unter Gn-RH-Therapie

Während nach Winters et al. die PRL-Sekretion bei Patienten mit IHH im Niveau erwachsener Männer liegt (112), fanden Spitz et al. eher niedrige Prolaktinspiegel mit verminderter Stimulierbarkeit im TRH-Test (105). Bei 7 unserer Patienten lag die mittlere PRL-Konzentration vor Gn-RH-Therapie unter $100 \mu\text{E/ml}$ und somit im präpubertären Bereich (39). Auffälligerweise handelte es sich bei den zwei Patienten mit höheren PRL-Spiegel um GV, der einen partiellen IHH hat, und um BW, der bereits vor Therapie nahezu normale Gonadotropin- und Testosteronkonzentrationen aufwies. Eine Begründung für die normalen PRL-Spiegel, wie sie von Winter et al. bei Patienten mit IHH gefunden wurden, könnte sein, daß von diesen die Hormonbestimmungen nach einer HCG- oder Testosterontherapie durchgeführt wurden und daß alle Patienten älter als 20 Jahre waren (112).

Bei 5 Patienten mit anfangs niedriger PRL-Sekretion war während der Gn-RH-Therapie eine deutliche Zunahme der mittleren PRL-Konzentration festzustellen. Bei den beiden Patienten (KC und NB), deren

Gonadotropinsekretion durch Gn-RH-Behandlung nur unzureichend stimulierbar war, konnte kein bzw. nur ein schwacher Anstieg der PRL-Freisetzung beobachtet werden.

Als Ursache für die Zunahme der PRL-Sekretion unter Gn-RH-Therapie ist einerseits der Anstieg von gonadalen Steroiden und andererseits der Einfluß von Gn-RH auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene denkbar. Östrogen hat einen direkt stimulierenden Effekt auf die PRL-Sekretion (111). Für Testosteron ist eine solche Wirkung noch nicht beschrieben. Testosteron wird allerdings in Hypothalamus und Hypophyse durch Aromatisierung in Östradiol umgewandelt (91) und steigert möglicherweise beim Mann auf diese Weise die PRL-Sekretion.

Auffällig ist, daß es bei 2 Patienten (DA und FW) zu einem Anstieg der mittleren PRL-Konzentration kam, ohne daß gleichzeitig eine Zunahme der Testosteronfreisetzung zu beobachten war. Offenbar beeinflußt also Gn-RH selbst die PRL-Sekretion. Umgekehrt führt eine Hyperprolaktinämie zu einer Störung der Gn-RH-Freisetzung (111). Die Zusammenhänge von Gn-RH-, Gonadotropin- und PRL-Sekretion sind sehr komplex.

Verantwortlich für diese Wechselwirkung sind einmal verschiedene Neurotransmitter, wie Dopamin und endogene Opiate, die an der Regulation dieser Hormone beteiligt sind (75, 76). So hemmt Gn-RH die Sekretion von Dopamin aus dem Hypothalamus, das als Prolaktin-inhibitingfaktor (PIF) wirkt (22). Weiterhin wird die Existenz eines parakrinen, humoralen Faktors diskutiert, der von den gonadotropen Zellen unter Gn-RH-Einfluß abgegeben wird und die PRL-Sekretion stimuliert (30). Exogen zugeführtes Gn-RH könnte also die Freisetzung dieses postulierten Faktors fördern. Außerdem sind Gn-RH und GAP (Gn-RH assoziiertes Peptid), das die PRL-Sekretion inhibiert, Bestandteile desselben Präkursor-Moleküls (74). Möglicherweise inhibiert das exogene Gn-RH die Synthese dieses Präkursor-Proteins und führt somit zu einer Abnahme des GAP.

Wir fanden keine konstante Beziehung zwischen exogenen Gn-RH-bzw. induzierten LH-Pulsen und den unter Therapie bei 4 Patienten gehäuft auftretenden PRL-Konzentrationsanstiegen. Während Klibanski et al. bei Frauen mit Hyperprolaktinämie weder vor noch unter Bromocriptin-Therapie eine Synchronizität von LH- und PRL-Pulsen nachweisen konnten (50), fanden Cetel et al. eine solche bei hypogonaden Frauen (22). In Anbetracht der oben beschriebenen Komple-

xität der Regulationsmechanismen und unserer eigenen Ergebnisse erscheint uns eine dauernde synchrone Sekretion von LH und PRL unwahrscheinlich.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit berichtet über die Anwendung der pulsatilen Gonadotropin-Releasing Hormon- (Gn-RH-)Therapie beim Mann. Dabei wurde über mehrere Monate hinweg den Patienten durch eine kleine, am Körper zu tragende Infusionspumpe Gn-RH-Lösung in fixen Intervallen subkutan injiziert. Als Indikation für diese aufwendige Behandlung sind in erster Linie der idiopathische hypogonadotrope Hypogonadismus (IHH) bzw. das Kallmann-Syndrom sowie der erworbene hypogonadotrope Hypogonadismus zu nennen. Außerdem versuchten wir bei Patienten mit Pubertas tarda, durch pulsatile Gn-RH-Applikation einen spontanen Pubertätsverlauf zu induzieren.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen sieht unser Vorgehen bei Anwendung der pulsatilen Gn-RH-Therapie derzeit folgendermaßen aus: Nach eingehender Voruntersuchung des Patienten beginnen wir die Behandlung mit einer Dosis von 4 µg Gn-RH je Puls bei einer Frequenz von 120 Minuten. Bei ausbleibender oder nachlassender Wirksamkeit der Therapie wird die Dosis verdoppelt. Zur Kontrolle vor und während der Behandlung scheinen uns Blutentnahmen in 20-minütigen Intervallen über mehrere Stunden hinweg zur Bestimmung des Sekretionsverlaufs von LH und FSH am besten geeignet zu sein. Jedoch sind wohl auch Einzelkontrollen von Gonadotropinen und Testosteron für eine befriedigende Verlaufsbeobachtung der Therapie ausreichend.

Die Behandlung von 6 Patienten mit IHH oder Kallmann-Syndrom erbrachte teilweise sehr unterschiedliche Ergebnisse, was die Heterogenität dieses Krankheitsbildes unterstreicht. Nur in 3 Fällen gelang es, langfristig eine gesteigerte und pulsatile Gonadotropinsekretion mit entsprechender Stimulation von Testosteron aufrechtzuerhalten. Eine Spermiogenese konnte nicht erreicht werden. Bei einem von drei Patienten mit Pubertas tarda war eine direkte Induktion der spontanen Pubertätsentwicklung festzustellen.

Als Ursachen für ein Nichtansprechen der Therapie bei einzelnen Patienten sind eine Resorptionsstörung für Gn-RH aus der Subkutis, ein Defekt oder fehlende Reife der gonadotropen Zellen und eine Funktionsstörung des Hodenparenchyms denkbar.

Die Gn-RH-Therapie führte bei 6 Patienten zu einem Anstieg der vorher auf niedrigem Niveau liegenden Prolaktinsekretion, wobei Gn-

RH die Prolaktinfreisetzung wohl einerseits mittelbar über die Stimulation der Testosteronfreisetzung und andererseits direkt über verschiedene Regulationsmechanismen auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene beeinflusst.

Es bleibt abzuwarten, ob mit zunehmender Erfahrung die Effektivität dieser Therapieform noch gesteigert werden kann. Derzeit scheint die pulsatile Gn-RH-Therapie bei den meisten männlichen Patienten gegenüber der bisher üblichen Behandlung mit HCG/HMG keine entscheidenden Vorteile zu bieten.

SUMMARY

This is a report on the application of pulsatile gonadotropin releasing hormone (GnRH) therapy in the male. GnRH solution was injected subcutaneously in fixed intervals by a small portable computerized infusion pump. Indications of this treatment are the idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH), Kallmann's syndrome and acquired hypogonadotropic hypogonadism. Furthermore we tried to induce puberty in patients with delayed puberty by chronic pulsatile GnRH application.

According to our present experience we proceed as follows: After detailed preliminary examination of the patient we start treatment with a dose of 4 μ g GnRH per pulse in intervals of 120 minutes. In absent or decreasing effect of the therapy the GnRH dose is doubled. Blood samples in intervals of 20 minutes over several hours to determine the pattern of LH and FSH secretion seem to be most suitable to control treatment. However single controls of gonadotropins and testosterone may be sufficient also.

The treatment of six patients with IHH or Kallmann's syndrome showed in some parts very different results, indicating the heterogeneity of these diseases. Only in three cases we were able to maintain long-term increased and pulsatile secretion of the gonadotropins and adequate stimulation of testosterone. Spermatogenesis was not achieved. In one of the three patients with delayed puberty an induction of spontaneous pubertal development was attained.

Reasons for an ineffective pulsatile GnRH therapy may be a failure of subcutaneous GnRH resorption, a defect or deficient maturity of the gonadotrophs and a testicular defect.

The GnRH treatment produced an increase of low-level prolactin secretion in six patients. GnRH probably influences prolactin secretion both indirectly by stimulation of testosterone secretion and by various regulating mechanisms acting on hypothalamic-hypophyseal level.

It remains to be seen if the effectiveness of this therapy will be enhanced by increasing experience. At present the chronic pulsatile GnRH therapy doesn't seem to be superior to the so far used treatment with HCG/HMG in the most male patients.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Aulitzky W., Kunit G., Frick J.
Pulsatile LHRH treatment in two patients with delayed puberty and one patient with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH)
In: Pulsatile LHRH therapie of the male, edited by T.O.F. Wagner
TM - Verlag, Hameln, 1985
- (2) Baker H.W.G., Burger H.G., de Kretser D.M., Hudson B., O'Connor S., Wang C., Mirovics A., Court J., Dunlop M., Rennie G.C.
Changes in the pituitary-testicular system with age
Clin. Endocrinol. 5 (1976), 349
- (3) Bardin C.W., Ross G.T., Rifkind A.B., Cargille C.M., Lepsett M.B.
Studies of the pituitary-Leydig cell axis in young men with hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia: comparison with normal men, prepubertal boys and hypopituitary patients
J. Clin. Invest. 48 (1969), 2046
- (4) Bardin C.W., Paulsen C.A.
The Testis, in: Textbook of Endocrinology, edited by Williams R.H.
W.B. Saunders Company, Philadelphia 1981, pp. 293 - 351
- (5) Barkan A.L., Kelch R.P., Marshall J.C.
Isolated gonadotropin failure in the polyglandular autoimmune syndrome
N. Engl. J. Med. 312 (1985), 1535

- (6) Barraclough C.A., Wise P.M.
The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion
Endocrine Rev. 3 (1982), 280
- (7) Barron J.L., Millar R.P., Searle D.
Metabolic clearance and plasma half-disappearance time of D-Trp₆ and exogenous luteinizing hormone-releasing hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab. (1982), 1169
- (8) Beck W., Wuttke W.
Nocturnal variations of plasma luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and prolactin in boys and girls from birth to puberty
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 (1980), 635
- (9) Belchetz P.E., Plant T.M., Nakai Y., Keogh E.J., Knobil E.
Hypophyseal responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone
Science 202 (1978), 631
- (10) Bell J., Spitz I., Slonim A., Perlman A., Segalz G., Palti Z., Rabinowitz D.
Heterogeneity of gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973), 791
- (11) Bergquist C., Nillius S.J., Bergh T., Skarin G., Wide L.
Inhibitory effects on gonadotropin-secretion and gonadal function in men during chronic treatment with a potent stimulatory luteinizing hormone-releasing hormone analogue.
Acta endocrinol. 91 (1979), 601
- (12) Bergquist C., Nillius S.J., Wide L.
Long-term results of continuous Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LRH) agonist treatment for contraception in women
Acta endocrinol. (Kbh.) 103 (1983), 75

- (13) Bierich J.R.
Pathologie der endokrinen Organe, in: Lehrbuch der Kinderheilkunde; herausgegeben von Feer E., Joppich G., Schulte F.J.
Fischer Verlag, Stuttgart 1980, pp. 194 - 230
- (14) Bierich J.R.
Constitutionally low growth hormone secretion, in: Growth hormone deficiency; edited by Ranke M.B., Bierich J.R.
Urban und Schwarzenberg, München 1983, pp. 164 - 179
- (15) Bint Akhtar F., Marshall G.R., Wickings E.J., Nieschlag E.
Reversible induction of azoospermia in rhesus monkeys by constant infusion of a gonadotropin-releasing hormone agonist using osmotic minipumps
J. Clin. Endocrinol. Metab. 56 (1983), 534
- (16) Boyar R.M., Finkelstein J.W., David R., Roffwarg H., Kapen S., Weitzmann E.D., Hellmann L.
Twenty-four hour patterns of plasma luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in sexual precocity
N. Engl. J. Med. 289 (1973)
- (17) Boyar R.M., Rosenfeld R.S., Kapen S., Finkelstein J.W., Roffwarg H.P., Weitzmann E.D., Hellmann L.
Human puberty - simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep
J. Clin. Invest. 54 (1974), 609
- (18) Boyar R.M., Wu R.H.K., Kapen S., Hellmann L., Weitzmann E.D., Finkelstein J.W.
Clinical and laboratory heterogeneity in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43 (1976), 1268
- (19) Brook C.D., Dombey S.
Induction of puberty: long-term treatment with high-dose LHRH
Clin. Endocrinol. 11 (1979), 81

- (20) Butenandt O.
Therapie des hypogonadotropen Hypogonadismus
Fortschr. Med. 102 (1984), 20
- (21) Carmel P.W., Araki S., Ferin M.
Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys:
evidence for pulsatile release of gonadotropin releasing
hormone
Endocrinology 99 (1976), 243
- (22) Cetel N.S., Yen S.S.C.
Concomitant pulsatile release of prolactin and luteinizing
hormone in hypogonadal women
J. Clin. Endocrinol. Metab. 56 (1983), 1313
- (23) Check J.H., Caro J.F., Criden L., Meltz R., Brownstein K.
Leydig cell responsiveness with germinal cell resistance to
gonadotropin therapy in Kallmann's syndrome
Am. J. Med. 67 (1979), 495
- (24) Clarke I.J., Cummins J.T.
The temporal relationship between gonadotropin-releasing
hormone (Gn-RH) and luteinizing hormone (LH) secretion in
ovariectomized ewes
Endocrinology 111 (1982), 1737
- (25) Clayton R.N.
Gonadotropin-releasing hormone modulation of its own
pituitary receptors: evidence for biphasic regulation
Endocrinology 111 (1982), 152
- (26) Conn P.M., Morrell D.V., Dufau M.L., Catt K.J.
Gonadotropin-releasing hormone action in cultured
pituitary cells: independence of luteinizing hormone release
and adenosine 3'5'-monophosphate production
Endocrinology 105 (1979), 109

- (27) Conn P.M., Marian J., McMillian M., Stern J., Rogers D., Hamby M., Penna A., Grant E.
Gonadotropin-releasing hormone action in the pituitary: a three step mechanism
Endocr. Rev. 2 (1981), 174
- (28) Corley K.P., Valk T.W., Kelch R.P., Marshall J.C.
Estimation of gonadotropin-releasing hormone pulse amplitude during pubertal development
Ped. Res. 15 (1981), 157
- (29) Crowley W.F., McArthur J.W.
Stimulation of the normal menstrual cycle in Kallmann's syndrome by pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 (1980), 173
- (30) Delemarre van de Waal H.A.
Central regulation of puberty
Academisch proefschrift. De Boer Nieuwkoop (1984)
- (31) Deneff C., Andries M.
Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates
Endocrinology 112 (1983), 813
- (32) Donald R.A., Wheeler M., Sönksen P.H., Lowy C.
Hypogonadotropic hypogonadism resistant to HCG and responsive to LHRH: report of a case
Clin. Endocrinol. 18 (1983), 385
- (33) Ehrhardt A.A., Meyer-Bahlburg H.F.L.
Psychological correlates of abnormal pubertal development
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40 (1975), 207

- (34) Elkind-Hirsch K., Ravnikar V., Schiff I., Tulchinsky D., Ryan K.J.
Determination of endogenous immuno-reactive luteinizing hormone-releasing hormone in human plasma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 55 (1982), 602
- (35) Faiman C., Hoffman R.J. et al.
The "fertile eunuch" syndrome: demonstration of isolated LH deficiency by radioimmunoassay
Mayo Clin. Proc. 43 (1968), 661
- (36) Fauconnier J.P., Teuwissen B., Thomas K.
Rate of disappearance in plasma of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone intravenously injected in men
Gynecol. Obstet. Invest. 9 (1978), 229
- (37) Ferin M., Carmel P.W., Zimmermann E.A., Warren M., Perez R., van de Wiele R.L.
Location of intrahypothalamic estrogen-responsive sites influencing LH secretion in the female rhesus monkey
Endocrinology 95 (1974), 1059
- (38) Forest M.G., de Peretti E., Bertrand J.
Hypothalamic-pituitary-gonadal-relationship in man from birth to puberty
Clin. Endocrinol. 5 (1976), 551
- (39) Guyda H.J., Friesen H.G.
Serum prolactin levels in humans from birth to adult life
Pediat. Res. 7 (1973), 534
- (40) Hemmings R., Fox G., Tolis G.
Effect of morphine on the hypothalamic-pituitary axis in postmenopausal women
Fertil. Steril. 37 (1982), 389
- (41) Hoffman A.R., Crowley W.F.
Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone
N. Engl. J. Med. 307 (1982), 1237

- (42) Hsueh A.J.W., Erickson G.F.
Extra-pituitary inhibition of testicular function by
luteinizing hormone-releasing hormone
Nature 281 (1979), 66
- (43) Hurley D.M., Brian R., Stockdale J., Outgh K., Fry A.,
Hackman C., Clarke I., Burger H.G.
Induction of ovulation and fertility in amenorrheic women
by pulsatile low-dose gonadotropin-releasing hormone
N. Engl. J. Med. 310 (1984), 1069
- (44) Huseman C.A., Kugler J.A., Schneider I.G.
Mechanism of dopaminergic suppression of gonadotropin
secretion in men
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 (1980), 209
- (45) Jakacki R.I., Kelch R.P., Sauder S.E., Lloyd J.S., Hopwood
N.J., Marshall J.C.
Pulsatile secretion of luteinizing hormone in children
J. Clin. Endocrinol. Metab. 55 (1982), 453
- (46) Job J.C., Garnier P.E., Chaussain J.L., Milhaud G.
Elevation of serum gonadotropins (LH and FSH) after
releasing hormone (LHRH) injection in normal children and
patients with disorders of puberty
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972), 473
- (47) Kalla N.R., Nisula B.C., Menard R., Loriaux D.L.
The effect of estradiol on testicular testosterone
biosynthesis
Endocrinology 106 (1980), 35
- (48) Kelch R.P., Clemens L.E., Markovs M., Westhoff M.H.,
Hawkins D.W.
Metabolism and effects of synthetic gonadotropin-releasing
hormone (GnRH) in children and adults
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40 (1975), 53

- (49) Khodr G.S., Siler-Khodr T.M.
Placental luteinizing hormone-releasing factor and its synthesis
Science 207 (1980), 315
- (50) Klibanski A., Beitins I.Z., Merriam G.R., McArthur J.W., Zervas N.T., Ridgway E.C.
Gonadotropin and prolactin pulsations in hyperprolactinemic women before and during bromocriptine therapy
J. Clin. Endocrinol. Metab. 58 (1984), 1141
- (51) Klingmüller D., Menger D., Leyendecker G., Wildt L., Krück F., Schweizer B.
Induktion der Pubertät durch pulsatile GnRH-Applikation
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 89 (1983), 1086
- (52) Knobil E.
The neuroendocrine control of the menstrual cycle
Recent Progr. Horm. Res. 36 (1980), 53
- (53) Knorr D., Bidlingmaier E., Butenandt O., Fendel H., Ehrt Wehle R.
Plasma testosterone in male puberty. Physiology of plasma testosterone
Acta Endocrinol. (Kbh.) 75 (1974), 181
- (54) Krieger D.T., Ossowski R., Fogel M., Allen W.
Lack of circadian periodicity of human serum FSH and LH levels
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972), 619
- (55) Kruse K., Sippell W.G., v. Schnakenberg K.
Hypogonadism in congenital adrenal hypoplasia: evidence for a hypothalamic origin
J. Clin. Endocrinol. Metab. 58 (1984), 12

- (56) Leonard J.M., Milder M.S.
Pituitary origin of hypogonadism in idiopathic
hemochromatosis
Clin. Res. 26 (1978), 106
- (57) Leyendecker G., Wildt L.
Die pulsatile Therapie mit Gonadotropin-Releasing Hormon
(GnRH)
Geburtsh. und Frauenheilk. 42 (1982), 689
- (58) Linde R., Doelle G.C., Alexander N., Kirchner R.N.F., Vale
W., Rivier J., Rabin D.
Reversible inhibition of testicular steroidgenesis and
spermatogenesis by a potent gonadotropin-releasing hormone
agonist in normal men
N. Engl. J. Med. 305 (1981), 663
- (59) Loumaye E., Catt K.J.
Homologous regulation of gonadotropin-releasing hormone receptors
in cultured pituitary cells
Science 215 (1982), 981
- (60) Ludwig W.
Hyperprolaktinämischer Hypogonadismus: Untersuchungen zur
Regulation der Gonadotropinsekretion
Dissertationsschrift Universität München (1982)
- (61) Lunenfeld B., Olchovsky D., Tadir Y., Glezermann M.
Treatment of male infertility with human gonadotropins.
Selection of cases, management and results
Andrologia 11 (1974), 331
- (62) Matsumoto A., Arai Y.
Effect of estrogen on early postnatal development of
synaptic formation in the hypothalamic arcuate nucleus of
female rats
Neuroscience Letters 2 (1976), 79

- (63) Matsumoto A.M., Bremner W.J.
Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 58 (1984), 609
- (64) Matsuo H., Arimura A., Nair R.M.G., Schally A.V.
Synthesis of the porcine LH- and FSH-releasing hormone by the solid phase method
Biochem. Biophys. Res. Comm. 45 (1971), 822
- (65) Menon V., Butt W.R., Clayton R.N., Logan Edwards R., Lynch S.S.
Pulsatile administration of GnRH for the treatment of hypogonadotropic hypogonadism
Clin. Endocrinol. 21 (1984), 223
- (66) Miller D.S., Reed R.R., Cetel N.S., Rebar R.W., Yen S.S.C.
Pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone. Ovulation and pregnancy in women with hypothalamic amenorrhea
JAMA 250 (1983), 2937
- (67) Morris D.V., Adeniji-Jones R., Wheeler M., Sonksen P., Jacobs H.S.
The treatment of hypogonadotropic hypogonadism in men by the pulsatile infusion of luteinizing hormone-releasing hormone
Clin. Endocrinol. 21 (1984), 189
- (68) Moshang T., Marx B.S., Cara J.F., Snyder P.J.
The prolactin response to thyrotropin-releasing hormone does not distinguish teenaged males with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and development
J. Clin. Endocrinol. Metab. 61 (1985), 1211

- (69) Murdoch A.P., Diggle P.J., Dunlop W., Kendall-Taylor P.
Determination of the frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion by time series analysis
Clin. Endocrinol. 22 (1985), 341
- (70) Nankin H.R., Troen P.
Repetitive luteinizing hormone secretion elevations in serum of normal men
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33 (1971), 558
- (71) Naor Z., Catt K.J.
Independent actions of gonadotropin releasing hormone upon cyclic GMP production and luteinizing hormone release
J. Biol. Chem. 255 (1980), 342
- (72) Negro-Villar A., Ojeda S.R., McCann S.M.
Catecholaminergic modulation of luteinizing hormone-releasing hormone by median eminence terminals in vitro
Endocrinology 104 (1979), 1749
- (73) Nieschlag E., Brabant G.
Hypothalamischer und hypophysärer Hypogonadismus des Mannes
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 86 (1980), 83
- (74) Nikolics K., Mason A.J., Szönyi E., Ramachandran J., Seeburg P.
A prolactin-inhibiting factor within the precursor for human gonadotropin-releasing hormone
Nature 316 (1985), 511
- (75) Partsch C.J., Hermanussen M., Sipell W.G.
Differentiation of male hypogonadotropic hypogonadism and constitutional delay of puberty by pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone
J. Clin. Endocrinol. Metab. 60 (1985), 1196

- (76) Plant T.M., Krey L.C., Moossy J., McCormack J.T., Hess D.L., Knobil E.
The arcuate nucleus and the control of gonadotropin and prolactin secretion in the female rhesus monkey
Endocrinology 102 (1978), 52
- (77) Quigley M.E., Sheehan K.C., Casper R.F., Yen S.S.C.
Evidence for an increased opioid inhibition of luteinizing hormone secretion in hyperprolactinemic patients with pituitary microadenoma
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 (1980), 427
- (78) Quigley M.E., Sheehan K.L., Casper R.F., Yen S.S.C.
Evidence for increased dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea
J. Clin. Endocrinol. Metab. 50 (1980), 949
- (79) Rabin D., Spitz I., Bergovici B., Bell J., Laufer A., Benveniste R., Polishuk W.
Isolated deficiency of follicle-stimulating hormone
N. Engl. J. Med. 287 (1972), 1313
- (80) Rabin D., McNeil L.W.
Long term therapy with luteinizing hormone-releasing hormone in isolated gonadotropin deficiency: failure of therapeutic response
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 (1981), 557
- (81) Rebar R., Rivier J., Yen S.S.C., Naftolin F., Ehara Y., Engblom S., Ryna K.J., Amoss M., Guillemin R.
Gonadotropin responses to synthetic LRF: dose response relationship in men
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973), 10
- (82) Richardson D.W., Short K.V.
Time of onset of sperm production in boys
J. Biosoc. Sci. (Suppl.) 5 (1978), 15

- (83) Rimoin D.L., Schimke R.N.
The gonads, in: Genetic disorders of the endocrine glands
St. Louis, Mosby, 1971
- (84) Rjosk H.K., Schill W.B.
Prolactin in male infertility
Andrologia 11 (1979), 297
- (85) Roth J.C., Kelch R.P., Kaplan S.L., Grumbach M.M.
FSH- and LH-response to luteinizing hormone-releasing
factor in prepubertal children, adult males and patients
with hypogonadotropic and hypergonadotropic hypogonadism
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35 (1972), 926
- (86) Ruf K.B.
How does the brain control the process of puberty?
Z. Neurol. 204 (1973), 95
- (87) Ryan K.J., Naftolin F., Reddy V., Flores F., Petro Z.
Estrogen formation in the brain
Am. J. Obstet. Gynecol. 114 (1972), 454
- (88) Sandow J.
Clinical applications of LHRH and its analogues
Clin. Endocrinol. 18 (1983), 571
- (89) Santen R.J., Paulsen C.A.
Hypogonadotropic eunuchoidism
II. Gonadal responsiveness to exogenous gonadotropins
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973), 55
- (90) Santen R.J., Bardin C.W.
Episodic luteinizing hormone secretion in men. Pulse
analysis, clinical interpretation, physiologic mechanisms
J. Clin. Invest. 52 (1973), 2617

- (91) Santen R.J.
Is aromatization of testosterone to estradiol required for inhibition of luteinizing hormone secretion in men?
J. Clin. Invest. 56 (1975), 1555
- (92) Santen R.J., Ruby E.B.
Enhanced frequency and magnitude of episodic luteinizing hormone-releasing hormone discharge as a hypothalamic mechanism for increased luteinizing hormone secretion
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48 (1979), 315
- (93) Santen R.J., Kulin H.E.
Hypogonadotropic hypogonadism and delayed puberty, in: The testis; edited by Burger H., de Kretser D.
Raven Press, New York 1981, pp. 329-357
- (94) Sar M., Stumpf W.E.
Neurons of the hypothalamus concentrate (^3H) progesterone or its metabolites
Science 182 (1973), 1266
- (95) Sarda A.K., Barnes M.A., Nair R.M.G.
Elevated levels of LRH in human milk
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 (1981), 826
- (96) Sassin J.F., Frantz A.G., Kapen S., Weitzmann E.D.
The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37 (1973), 436
- (97) Schally A.V., Arimura A., Bowers C.Y., Wakabayashi I., Redding T.W., Mittler J.C., Nair R.M.G., Pizzolato P., Kastin A.J., Segal A.J.
Isolation and properties of the follicle stimulating hormone- and luteinizing hormone-releasing hormone
Biochem. Biophys. Res. Comm. 43 (1971), 393

- (98) Schally A.V., Arimura A., Kastin A.J., Matsuo H., Baba Y., Redding T.W., Nair M.G., Debeljuk L., White W.F.W.
Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormone
Science 173 (1971), 1036
- (99) Schill W.B.
Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility - a review
Andrologia 11 (1979), 77
- (100) Schoemaker J., Simons A.H.M., van Osnabrugge G.J.C., Lugtenburg C., van Kessel H.
Pregnancy after prolonged pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone in a patient with clomiphen-resistant secondary amenorrhea
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 (1981), 882
- (101) Schopohl J., Eversmann T., Mehlretter G., von Werder K.
Behandlung des sekundären männlichen Hypogonadismus mit Gonadotropin-Releasing Hormon und Gonadotropinen
Klin. Wochenschr. (Suppl. V) 69 (1986), Nr. 145
- (102) Schürmeyer T., Sandow J., Bint Akhtar F., Nieschlag E.
Suppression of pituitary and testicular function in normal men by constant gonadotropin-releasing hormone agonist infusion
J. Clin. Endocrinol. Metab. 59 (1984), 19
- (103) Schwarzstein L., Aparicio N.
LHRH and its analogs in the treatment of idiopathic normogonadotropic oligozoospermia, in: *Treatment of male infertility*; edited by Bain J., Schill W.B., Schwarzstein L.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1982

- (104) Seyler E., Reichlin S.
Episodic secretion of luteinizing hormone-releasing hormone
in the human
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 (1974), 471
- (105) Silman R.E., Leone R.M., Hooper R.J.
Melanotin, the pineal gland and human puberty
Nature 282 (1979), 301
- (106) Sippell W.G.
Differentialdiagnose des männlichen Hypogonadismus.
Arbeitstagung "Pulsatile LH-RH-Therapie beim Mann"
Celle 1983
- (107) Skarin G., Nillius S.J., Wibell L., Wide L.
Chronic pulsatile low dose GnRH therapy for induction of
testosterone production and spermatogenesis in a man with
secondary hypogonadotropic hypogonadism
J. Clin. Endocrinol. Metab. 55 (1982), 723
- (108) Spitz I.M., Hirsch H., Trestin S.
The prolactin-response to TRH differentiates isolated
gonadotropin deficiency from delayed puberty
N. Engl. J. Med. 308 (1983), 575
- (109) Teuwissen B., Fauconnier J.P., Thomas K.
Radioimmunoassay of LH-RH application to human plasma
Gynecol. Obstet. Invest. 9 (1978), 183
- (110) Veldhuis J.D., Rogol A.D., Johnson M.L., Dufau M.L.
Endogenous opiates modulate the pulsatile secretion of
biologically active luteinizing hormone in man
J. Clin. Invest. 72 (1983), 2031

- (111) Veldhuis J.D., Evans W.S., Rogol A.D., Thorner M.O., Merriam G.R., Johnson M.L.
Intensified rates of venous sampling unmask the presence of spontaneous, high-frequency pulsations of luteinizing hormone in man
J. Clin. Endocrinol. Metab. 59 (1984), 96
- (112) Vigersky R.A., Glass A.R.
Effects of delta 1-Testolactone on the pituitary-testicular axis in oligospermic men
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52 (1981), 897
- (113) von Werder K., Rjosk H.K.
Menschliches Prolaktin
Klin. Wschr. 57 (1979), 1
- (114) Winters S.J., Mecklenburg R.S., Sherins R.J.
Hypothalamic function in men with hypogonadotropic hypogonadism
Clin. Endocrinol. 8 (1978), 417
- (115) Wise P.M., Rance N., Barr G.D., Barraclough C.A.
Further evidence that luteinizing hormone-releasing hormone also is follicle-stimulating hormone-releasing hormone
Endocrinology 104 (1979), 940
- (116) Yen S.S.C., Tsai C.C., Naftolin F.
Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34 (1972), 671

Bei Herrn Prof. Dr. Klaus von Werder möchte ich mich für das Überlassen des Themas und für die Betreuung der Arbeit bedanken.

Mein Dank gebührt weiterhin Herrn Dr. T. Eversmann, der mich in die Thematik einführte und der bis zu seinem Ausscheiden aus der Klinik mein direkter Ansprechpartner bei allen auftretenden Problemen war. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. M. Losa und bei Herrn Dr. J. Schopohl für zahlreiche gute Ratschläge und für die Hilfe beim Anfertigen der Radioimmunoassays.

Herzlich Dank sagen möchte ich auch Fr. L. Bock und Fr. A. Buchner für die Unterstützung bei der Laborarbeit und bei Fr. F. Haag für das Anfertigen der Fotografien.

Bei allen erwähnten Personen bedanke ich mich für das gute Arbeitsklima im Labor 280.

LEBENS LAUF

Mehltretter, Gerhard Maximilian

Geboren am 30. Okt. 1959 in Freising

Eltern: Barbara und Maximilian Mehltretter

Sept. 1966 bis Juli 1970	Volksschule Freising
Sept. 1970 bis Juli 1979	Dom - Gymnasium Freising
Nov. 1979 bis April 1986	Medizinstudium an der Ludwig- Maximilians-Universität München
April 1986	Staatsexamen

Mit der vorliegenden Arbeit begann ich im Januar 1983 im Labor für Experimentelle Endokrinologie der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München.

